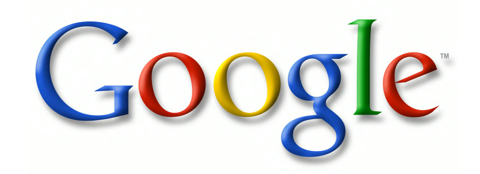
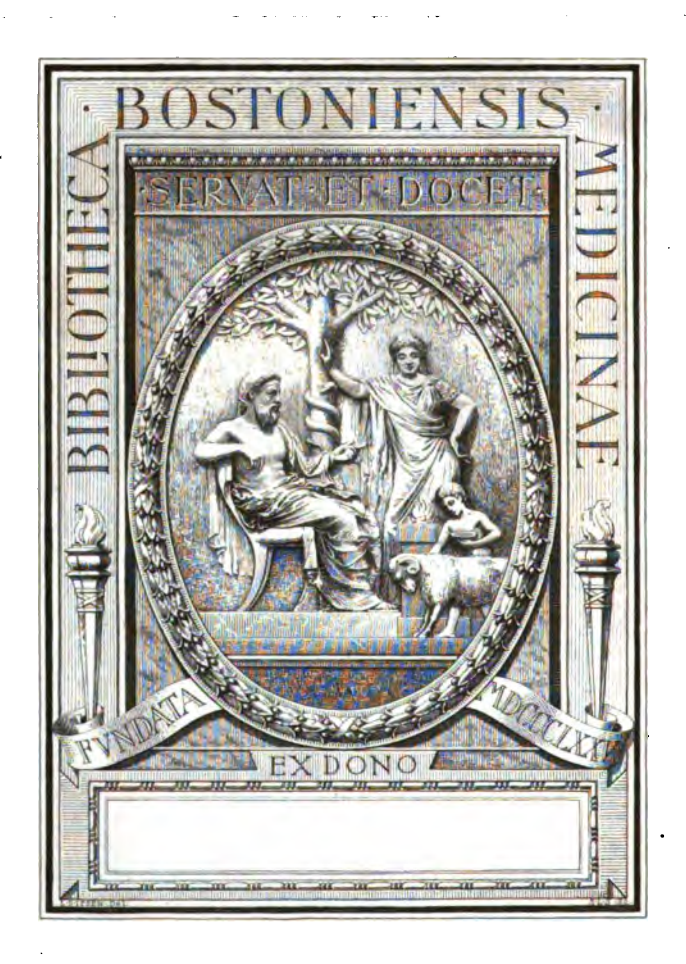
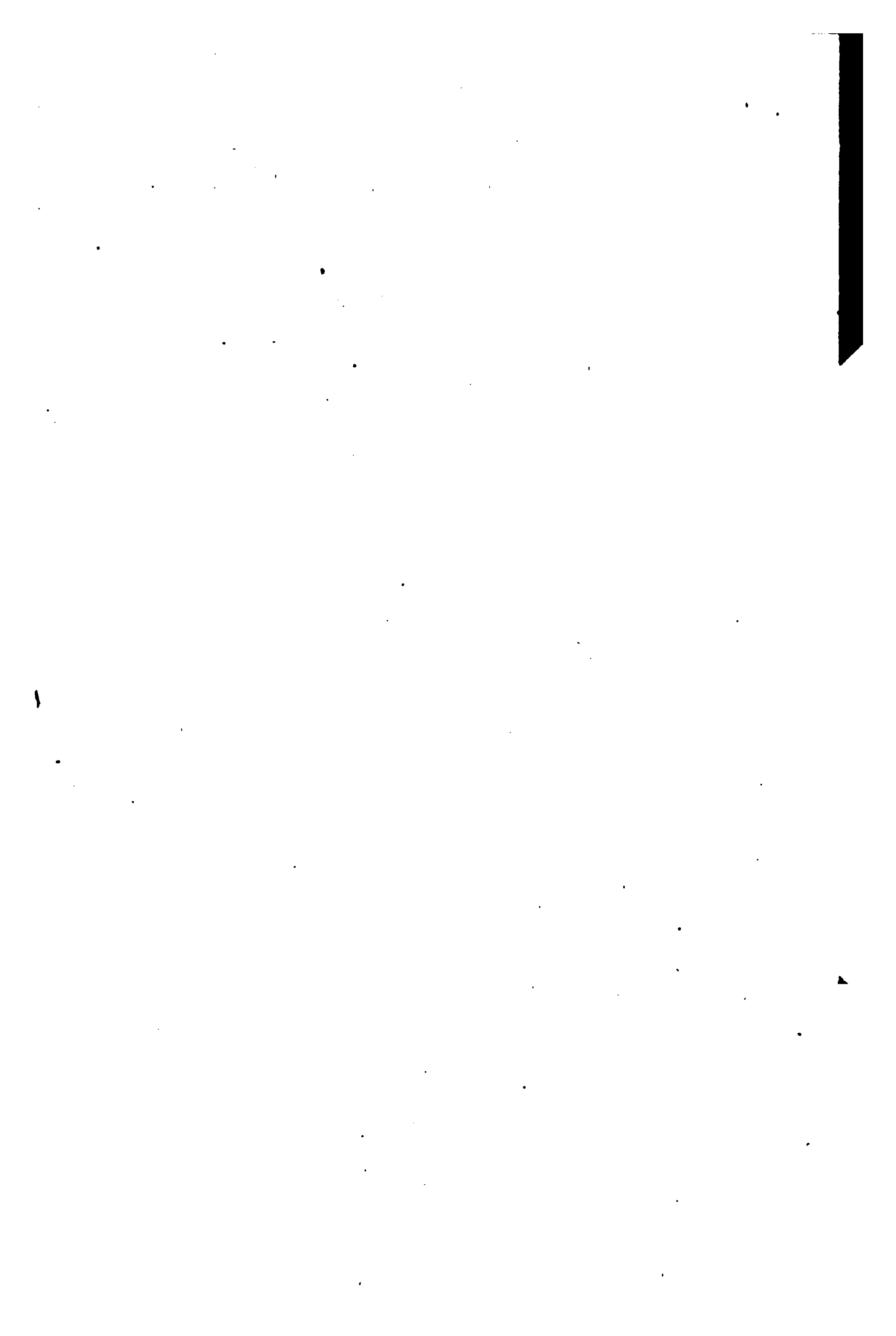



BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
SERVAT · ET · DOCET
FVNDATA
MDCCCLXX
EX DONO



ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. F. W. PFLÜGER,

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

BAND HUNDERT UND DREI.

MIT 3 TAFELN, 98 TEXTFIGUREN UND 1 FAHNENTABELLE.

BONN, 1904.

VERLAG VON MARTIN HAGER.


BOSTON MEDICAL
AUG 22 1904
LIBRARY.

Inhalt.

Erstes und zweites Heft.

Ausgegeben am 25. Mai 1904.

Drittes und viertes Heft.

Ausgegeben am 6. Juni 1904.

*

Fünftes und sechstes Heft.

Ausgegeben am 23. Juni 1904.

Seite

Siebentes und achtes Heft.

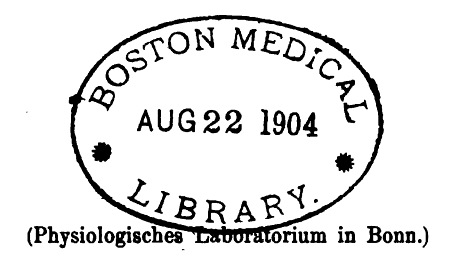
Ausgegeben am 6. Juli 1904.

Neuntes und zehntes Heft.

Ausgegeben am 9. Juli 1904.

Elftes und zwölftes Heft.

Ausgegeben am 21. Juli 1904.



(Physiologisches Laboratorium in Bonn.)

Ueber die im thierischen Körper sich vollziehende Bildung von Zucker aus Eiweiss und Fett.

Zur Lehre des Diabetes mellitus.

(Eine Antwort an meine Gegner in Berlin und an Herrn Professor Dr. Hugo Lüthje in Tübingen.)

Von

Eduard Pflüger.

Inhalt.

§ 1. Ueber die Beurtheilung der Zuckerbildung vom Standpunkte der Structurchemie.

Nicht wenige Forscher glauben noch heute, dass die Leber viele der allerverschiedenartigsten Stoffe in Glykogen zu verwandeln vermöge. Besonders räthselhaft erscheint die angebliche Umbildung von Eiweiss zu Glykogen. Denn das Eiweissmolekül ist einem Gebäude vergleichbar, dessen einzelne Bausteine nicht aus demselben, sondern aus verschiedenem Material hergestellt sind,

während im Gegensatz hierzu alle Bausteine des Glykogenmoleküles nicht bloss gleichartig unter sich, sondern auch von den Bausteinen des Eiweissmoleküles ganz verschieden sind.

Die Bestandtheile des Glykogenmoleküles sind Kohlehydrate, die des echten Eiweissmoleküles enthalten nicht einmal Fragmente von Kohlehydraten. Vom Serin und Tyrosin wird hier abgesehen. Weil aber die Bestandtheile des Eiweissmoleküles unter sich so sehr verschieden sind, müsste die Leber innerhalb weiter Grenzen die Fähigkeit haben, aus Stoffen fast beliebiger chemischer Constitution immer dasselbe Glykogen herauszuarbeiten. Manche Forscher, wie z. B. der um die Lehre vom Diabetes hochverdiente v. Mering, nahmen nach Abzug des Harnstoffs den ganzen Kohlenstoff für die Zuckerbildung in Anspruch. Um Licht in diese schwer begreiflichen Räthsel zu bringen, habe ich alle in Betracht kommenden Untersuchungen kritisch bearbeitet und gelangte in meiner Monographie [1]) des Glykogens zu dem Ergebniss, dass die Entstehung von Glykogen aus Eiweiss nicht bewiesen ist. Ich zeigte, dass die bisherige Annahme der Entstehung von Kohlehydrat aus Eiweiss ihren Grund nur in Versuchsfehlern und daraus gezogenen falschen Schlussfolgerungen hat. Ich sagte in meiner Monographie des Glykogenes [2]):

„Ich habe die Hoffnung darzulegen, dass wahrscheinlich das Glykogen nur aus Kohlehydraten oder diesen **sehr nahe verwandten** Stoffen sich bilden kann.“

Es war mir möglich zu zeigen, dass bei allen bekannten Versuchen die grosse Zuckerausscheidung der Diabetiker aus dem präformirten Glykogen des Organismus sich erklärt.

Was mich in meiner Ansicht weiter bestärkte, war die sicher gestellte und allgemein anerkannte Thatsache, dass die Leber noch nicht einmal aus allen Kohlehydraten Glykogen bereiten kann. Denn Rohrzucker und Milchzucker gehen, in's Blut gespritzt, unbenutzt von der Leber vollständig in den Harn über. Rohrzucker und Milchzucker enthalten Dextrose und Lävulose, aus denen die Leber leicht Glykogen bereitet. (Die im Milchzucker steckende Galaktose ist als Glykogenbildner noch nicht ganz sicher gestellt.) Es wäre nur nöthig, dass die Leber den Rohrzucker und Milchzucker hydro-

---

1) Dieses Archiv Bd. 96 S. 1.

2) Dieses Archiv Bd. 96 S. 169.

lytisch spaltet, um ihn in Glykogen umprägen zu können. Die Leber hat aber diese Fähigkeit nicht. Das ist schwer zu verstehen, wenn man an die vielseitigen Fähigkeiten glaubt, welche die Leber haben müsste, um aus den so verschiedenen Spaltungsproducten des Eiweissmoleküles Glykogen synthetisch aufzubauen. Wie begrenzt in Wahrheit diese Fähigkeiten sind, erhellt ja noch dadurch, dass die Pentosen, obwohl sie echte Kohlehydrate sind, ebenfalls keineswegs von der Leber in Glykogen übergeführt werden können.

Nachdem also von mir bewiesen war, dass eine Berechtigung zur Annahme so vieler widerspruchsvoller Räthsel, vor allem der Verwandlung von Eiweiss in Kohlehydrat, nicht mehr vorhanden sei, hätte man glauben sollen, dass nunmehr auch ausserhalb meines Laboratoriums sich Forscher finden würden, welche bemüht wären, mir beizustehen, um die noch vorhandenen Schwierigkeiten vollkommen zu beseitigen. Das war aber nicht allein nicht der Fall, sondern es erhob sich gegen mich eine Reihe von Arbeiten, in denen doch das Eiweiss oder Bruchstücke desselben, wie z. B. Leucin und Alanin, wieder als Quelle des Glykogenes festgestellt werden sollten.

Ich erblicke darin ein Vermächtniss der Arbeiten von Carl Voit und Max Pettenkofer. Bald zerfällt nach der Meinung dieser Forscher das Eiweiss in Harnstoff und Fett, bald in Harnstoff und Zucker. Bei der Fettmästung der Thiere sollte nach Voit's Lehre das Mastfett nicht aus Kohlehydrat, sondern aus Eiweiss entstehen. Wie viel Kampf und Arbeit hat es mich gekostet, um allgemein diese Irrlehre der Verwandlung von Eiweiss in Fett zu widerlegen. Ganz hat Carl Voit und sein Anhang besonders unter den Klinikern den Lehrsatz noch nicht aufgegeben, indem sie nunmehr die Möglichkeit einer indirecten Entstehung des Fettes aus Eiweiss verfechten. Denn wenn nach Carl Voit's Lehre aus Eiweiss sich Kohlehydrat bilden kann, so ist, weil aus Kohlehydrat Fett entsteht, die wenigstens mittelbare Fettbildung aus Eiweiss bewiesen.

Dabei behaupten dieselben Forscher, dass Fett und Kohlehydrate, nicht aber das Eiweiss die eigentliche Quelle der Muskelkraft seien, obwohl nach ihnen das Eiweiss fortwährend im Stoffwechsel Fett und Kohlehydrat liefert.

§ 2. Allgemeine Beurtheilung der fehlerhaften Beweisführung Lüthje's.

Die neuesten grösseren Arbeiten zur Erhärtung der Verwandlung von Eiweiss in Zucker führen uns wieder in das Lager der Schüler Voit's. Professor Hugo Lüthje, mit dem ich mich hier ganz besonders auseinandersetzen muss, begann seine einschlägigen Arbeiten[1]) als Assistent von Professor Moritz in Greifswald, der ein naher Schüler Voit's ist.

Die neueste Hauptarbeit Lüthje's, „die Zuckerbildung aus Eiweiss", (von 1904) enthält den Satz:

„Es sei mir gestattet, aus meinen Versuchen an „pankreaslosen Tieren einige mitzutheilen, die nach „meiner Ansicht die Zuckerbildung aus Eiweiss sicher „beweisen."

An Bestimmtheit lässt diese Erklärung Lüthje's nichts zu wünschen übrig. Ich werde zeigen, dass ihr gleichwohl jede Berechtigung fehlt.

Um das Wesentliche hier sofort festzustellen, muss ich eine Darlegung zurückweisen, die Lüthje gleich beim Beginn seiner Abhandlung hervorhebt. Er sagt[2]):

„Es lässt sich übrigens meines Erachtens darüber streiten, ob „man nicht die z. B. nach Verfütterung von Ovalbumin auftretende „Zuckerausscheidung auch dann, wenn der dabei auftretende Zucker „lediglich der Kohlehydratgruppe des Ovalbumins entspringt, als das „Product einer Zuckerbildung aus Eiweiss bezeichnen darf. Wenigstens „war in der klinischen Literatur dieser Sprachgebrauch durchaus „gang und gäbe. Schliesslich sind doch eine Reihe von N-Spaltungs- „producten, welche gelegentlich im Harn auftreten, wie z. B. Leucin „und Tyrosin, wie der Kohlehydratkomplex präformirt im Eiweiss- „molekül enthalten, so dass man mit demselben Rechte ihre Bildungs- „möglichkeit aus Eiweiss bestreiten könnte, wie diejenige des nach „Genuss von Eiweisskörpern auftretenden Zuckers."

Die Fehler in Lüthje's Betrachtung liegen in der Verkennung der Thatsache, dass Leucin und Tyrosin wesentliche, also nie fehlende Bestandtheile des Eiweissmoleküles darstellen.

---

1) Dr. H. Lüthje, Zur Frage der Zuckerbildung im thierischen Organismus. Münch. medic. Wochenschr. 1902 Nr. 39 S. 1601.

2) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 499. 1904.

Der Zucker ist aber kein wesentlicher Bestandtheil des Eiweissmoleküles. Denn gewisse Eiweissarten, wie z. B. das Caseïn, enthalten keinen Zucker. Manche Eiweissstoffe gehen mit Zucker chemische Verbindungen ein und bilden die sogenannten Glykoproteïde. Wenn sie durch Hydrolyse gespalten werden, so entstehen neben Zucker wieder echte Eiweisskörper. Dass dieser abgespaltene Zucker im Stoffwechsel wie jedes Kohlehydrat in Betracht kommt, ist ja selbstverständlich. Die Streitfrage dreht sich darum, ob das eigentliche Eiweissmolekül, welches keine Kohlehydratgruppe enthält, dennoch Zucker zu liefern im Stande ist. Um dies zu beweisen, hat ja Lüthje ausgedehnte Versuche mit Caseïnnatrium, der sogenannten Nutrose, ausgeführt, die ich nachher besprechen werde.

Indem ich zur Beurtheilung von Lüthje's Versuchen übergehe, muss ich zuerst über die nicht unbeabsichtigte Fehlerhaftigkeit seiner Berechnungen berichten.

Alle Beweisführung in Lüthje's Versuchen läuft darauf hinaus, zu untersuchen, ob die Zuckermengen, welche ein diabetischer Hund ausscheidet, aus dem Glykogengehalt des Thieres erklärbar sind. Um diesen Gehalt zu finden, rechnet er auf 1 Kilo Thier bald 11 g, bald 40 g Glykogen. Es kommt Lüthje darauf an nachzuweisen, dass der Glykogengehalt zu klein ist, um den ausgeschiedenen Zucker zu erklären. Wenn der Factor 40 einen ausreichenden Glykogengehalt ergibt, nimmt Lüthje, obwohl der Factor 40 allein berechtigt ist, den viel kleineren Factor 11, um ein Deficit zu erhalten. Ausser einem einzigen Versuche leiden alle an diesem Fehler. Da dieses Verfahren fast unglaublich klingt, muss ich dem Leser aus einander setzen, was es mit den zwei Factoren 11 und 40 für eine Bewandtniss hat.

Als ich in meiner Monographie des Glykogenes das Capitel der Zuckerbildung aus Eiweiss zu behandeln und v. Mering's Versuche über Phloridzindiabetes zu beurtheilen hatte, sagte ich[1]:

„Wenn man einem Hunde, der keine Nahrung mehr erhält, „wiederholte Dosen von Phloridzin eingibt und die Zuckermengen, „die er durch den Harn ausscheidet, bestimmt, so hängt die wesentlichste Schlussfolgerung davon ab, wie viel Glykogen der Hund „vor der Einnahme des Phloridzins in seinem Körper gehabt haben

1) Dieses Archiv Bd. 96 S. 268.

„kann. Hier tritt dann nun gleich die erstaunliche Thatsache auf, „dass keine Versuche vorliegen, welche eine Grundlage geben zur „Beurtheilung, wie viel Glykogen in dem Körper eines reichlich er- „nährten Hundes vorhanden sein kann. v. Mering[1]) hat desshalb „als Nothbehelf sich bezogen auf die Bestimmungen von Böhm und „F. A. Hoffmann[2]), welche den Glykogengehalt des Gesammt- „körpers der Katze zu 1,5 bis 8,5 g pro Kilo Thier festsetzten. „v. Mering rechnet desshalb als Maximalwert pro Kilo Hund 8,5 g „Glykogen. Er zieht dabei aber nicht in Betracht, dass die Ver- „suche von Böhm und Hoffmann im Jahre 1878 angestellt sind „und das Glykogen nur durch siedendes Wasser aus den Organen „ausgezogen worden ist. Dabei erhält man, wie R. Külz[3]) be- „wiesen hat, nur ungefähr ³/₄ des vorhandenen Glykogenes. Der „Rest kann nur durch Aufschliessen mit siedender Kalilauge er- „halten werden. Demgemäss würde der Maximalwerth 8,5 zu corri- „giren sein zu 11,3 g pro Kilo Thier. Wir wollen, weil die Rechnung „sehr erleichert wird, 11 g rechnen."

„Dass höhere Werthe vorkommen, ist sicher. Denn ich habe „bei Fröschen, die ich im März untersuchte, nachdem sie während „vieler Monate keine Nahrung zu sich genommen hatten, auf 1 kg „Thier ca. 10 g Glykogen gefunden."

„Das Pferdefleisch enthält sehr gewöhnlich 2 % Glykogen und „auch mehr. Rechnet man 40 % des Thiergewichts auf Fleisch, so „würden auf 1 kg Thier 8 g Glykogen in den Muskeln kommen. „Da nun bei gutem Ernährungszustand die Leber ungefähr ebenso- „viel Glykogen als die Muskulatur enthält, so würden 16 g Glykogen „für Leber und Muskeln pro Kilogramm Pferd zu rechnen sein."

„Wir sind heute in der Lage, für die gerade beim Hunde „möglichen Maximalwerthe des Glykogengehaltes des ganzen Thieres „ein ziemlich sicheres Urtheil zu bilden. F. W. Pavy[4]) bestimmte, „dass ein Hund bei gemischter, an Kohlehydraten reicher Nahrung „in der Leber bis 12 % Glykogen aufweist, und dass die Leber

1) v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16 S. 437. 1889.

2) R. Böhm und F. A. Hoffmann, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 8 S. 271 ff. und S. 375 ff.

3) Richard Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 22 S. 194. 1886.

4) F. W. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates p. 114. 1894.

„dann 6,6 % des Körpergewichts ausmacht. Daraus folgt, dass
„1 kg Hund 7,92 g Leberglykogen
„enthält; weil nun durchschnittlich im Körper wohlgenährter Thiere
„mindestens ebensoviel Glykogen als in der Leber sich findet,
„würde sich ergeben als Gesammtglykogen

15,8 g.“

„Es sei ferner darauf hingewiesen, dass Erwin Voit[1]), der
„eine Gans mästete und dann das Gesammtglykogen des Thieres
„nach Brücke feststellte, fand:

1 kg Gans = 22,2 g Glykogen.

„Wenn ich also für den Hund rechne

1 kg Hund = 11 g Glykogen,

„so befinde ich mich sicher unter dem möglichen Maximalwerthe.“

Wie man sieht, war ich bei Beurtheilung der Versuche v. Mering's in einer Nothlage. Ich musste wissen, wie viel Glykogen wohl in dem Körper eines Hundes enthalten sein kann. Nicht eine einzige Untersuchung lag zur Beantwortung dieser Frage vor. Ich musste mit v. Mering mich auf ungenügende alte Versuche an Katzen stützen und gelangte so zu 11 g Glykogen pro 1 Kilo Thier. Eine wesentliche Stütze erwuchs mir aus F. W. Pavy's Versuchen, der Hunde auf Glykogen gemästet, aber nur den Gehalt derselben in der Leber bestimmt hatte. So konnte ich ungefähr die Gesammtmenge des Glykogenes im ganzen Körper des Hundes schätzen und die Gewissheit erlangen, dass der von mir angewandte Werth von 11 g Glykogen als Maximalzahl pro 1 Kilo gemästeter Hund nicht zu hoch gegriffen, ja sicher zu niedrig sei.

Wie weit aber diese von mir als Maximalwerth benutzte Zahl unter dem wirklichen Maximum liege, blieb unbekannt. Es war mir desshalb angenehm, als Prof. B. Schöndorff mir den Wunsch aussprach, durch eine umfassende Untersuchung die empfindliche Lücke unserer Kenntnisse auszufüllen. Ich war täglicher Zeuge von Schöndorff's Untersuchungen und weiss, dass die von ihm noch im vorigen Jahr nach meiner Monographie veröffentlichten Ergebnisse richtig sind. So wurde festgestellt:

„1 kg Hund kann bei reichlicher Ernährung mit Fleisch und „Kohlehydraten in maximo 40,897 g Zucker, resp. 37,87 g Glykogen „enthalten“ [2]).

1) Erwin Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 543.

2) Dieses Archiv Bd. 99 S. 220.

Um die grosse Bedeutung dieses hohen Werthes herabzusetzen, macht Lüthje die wahrheitswidrige Angabe [1]), dass „ein solcher „Werth bisher überhaupt nur einmal bei besonders „präparirten Thieren gefunden worden ist“.

Schöndorff hat 7 Versuche angestellt und bei 4 Hunden, also der Hälfte der Thiere, so ausserordentlich hohe Werthe pro 1 Kilo gefunden: wie 19,72, 32,49, 37,64, 40,897 g Zucker.

Zur besseren Uebersicht gebe ich Schöndorff's Tabelle [2]):

1 kg Thier enthielt:

Versuch	Zucker in g	Glykogen in g
1	6,23	5,78
2	7,75	7,18
3	32,49	30,07
4	40,897	37,87
5	37,64	34,89
6	19,72	18,28
7	8,19	7,59

Die wahrheitswidrige Angabe Lüthje's kann man eigentlich nur begreifen, wenn man annimmt, dass er Schöndorff's Arbeit nicht gelesen hat. Erstaunlich erscheint aber, dass bei gleicher Fütterungsart so ungeheure Unterschiede im Glykogengehalte des Körpers vorkommen. Sicher aber ist, dass der Maximalwerth des im ganzen Körper eines Hundes enthaltenen Glykogenes pro Kilo 37,87 = 40,897 g Zucker betragen kann.

In Ergänzung von Schöndorff's Zahlen kann ich darauf hinweisen, dass Madame Gatin-Gružewska [3]) in meinem Laboratorium auch 3 Hunde auf Glykogen gemästet und bei zweien dieser Thiere die ungeheuren Werthe von 18,88 % und 19,89 % durch Inversion aus Glykogen erhaltenen Zucker für die Leber festgestellt hat. Da nun der Gesammtgehalt des Körpers ungefähr das Doppelte beträgt, so würden die beiden Hunde pro Kilo 37,8 % und 40 % Zucker liefern können.

Die Einrede Lüthje's, dass Schöndorff's Maximalwerth nur ein einziges Mal beobachtet sei, ist also ganz unberechtigt.

1) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 512. 1904.

2) B. Schöndorff, dieses Arch. Bd. 99 S. 213. 1903.

3) Madame Gatin-Gružewska, dieses Archiv Bd. 102 S. 569.

Bei der Beurtheilung der Verhältnisse des Menschen bleibt aber zu beachten, dass wir gar nichts über den maximalen Glykogengehalt desselben wissen, so dass die Anwendung der bei Thieren erhaltenen Zahlen immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist.

Wenn in der 1904 veröffentlichten Arbeit von Lüthje der Maximalwerth des Glykogenes pro 1 Kilo Hund in die Rechnung einzusetzen ist, musste die Zahl 40 g Zucker (eigentlich rund 41 g) eingesetzt werden. Weil aber die Verwendung dieser Zahl fast alle Versuche Lüthje's ihrer Beweiskraft entkleidet haben würde, benutzte Lüthje die nicht mehr berechtigte Zahl 11 g Glykogen pro Kilo Hund als Maximalwerth. Nur bei einem einzigen Versuche benutzt er Schöndorff's Zahl 40, weil hier ein ausserordentlich hoher Zuckergehalt auftritt, welcher auch bei Anwendung der Zahl 40 durch das Gesammtglykogen des Körpers nicht gedeckt ist. Ich werde die Bedeutung auch dieses, eine Ausnahme darstellenden Versuches eingehend besprechen.

Da Lüthje im Tone der überlegensten Ueberzeugung seine Lehren vorträgt, so werde ich mich wohl mit diesen allgemeinen Darlegungen nicht begnügen dürfen. Auf die Einzelheiten muss ich eingehen, um dem Leser die sichere Ueberzeugung von den Irrthümern Lüthje's zu verschaffen.

§ 3. Beweis der Fehlerhaftigkeit jedes einzelnen Versuches, durch den Lüthje die Zuckerbildung aus Eiweiss feststellen will.

Lüthje's Versuch I[1].

Hund von 15150 g hungert vom 14. April bis 2. Mai — also 18 Tage.

Da ich bei einem Hunde, der 28 Tage gehungert hatte, in der Leber noch 4,3 % Glykogen fand, konnte dieser Hund Lüthje's noch sehr erhebliche Mengen Glykogen in seinem Körper beherbergen[2].

Nach der Hungerzeit von 18 Tagen wird dem Hund als Vorbereitung für den eigentlichen Versuch Nahrung, „vorwiegend Fleisch“, gereicht, so dass vom 3. bis 28. Mai, also in 25 Tagen, das Gewicht des Hundes von 10505 g auf 13000 g steigt. Der Hund ist folglich

1) Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 500. 1904.

2) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 168. 1903.

reichlich mit gemischter Nahrung, also doch wohl auch mit Kohlehydraten gefüttert worden. Nun zeigen die Versuche Schöndorff's[1]), dass nach einer längeren vorausgegangenen Hungerzeit die Zufuhr von Kohlehydraten ganz ungeheure Ablagerungen von Glykogen in allen Organen besonders begünstigt. Lüthje irrt desshalb, wenn er sagt[2]): „Der Hund hatte also an dem Operationstage „sein Anfangsgewicht vom 14. April noch lange nicht wieder er„reicht; man darf daher vielleicht annehmen, dass er nicht besonders „glykogenreich war.“ Nein! Das darf man nicht annehmen. Es kommt ja gar nicht darauf an, um wieviel der Hund in der Hungerperiode an Gewicht abnahm. Das Wesentliche liegt daran, um wieviel er nach der Hungerperiode bei reichlicher Nahrung zugenommen hat, und da handelt es sich um den grossen Betrag von 2500 g, von denen das aufgestapelte Glykogen einen unbekannten Theil ausmacht. Wir dürfen demnach in diesem Falle Glykogenmästung annehmen.

Nachdem die Ausrottung des Pankreas am 28. Mai vollzogen worden war, bekam der Hund nichts mehr zu fressen bis zum 22. Juni — also während 26 Tagen; während dieser Zeit wurde seine gesammte Zucker- und Stickstoffausscheidung bestimmt.

Der Hund schied 200,9 g Zucker in diesen 26 Tagen aus. Wie viel Glykogen konnte der Hund nun am Tage der Operation noch in seinem Körper beherbergen. Da nimmt Lüthje pro Kilo Hund 11 g an. Für das Gewicht des Hundes setzt er 12000 g, so dass das Thier 131 g Glykogen = 145 g Zucker noch in sich enthalten konnte.

Wenn Lüthje hier als Maximalwerth 11 g Glykogen pro Kilo Hund rechnet, so habe ich vorher dargelegt, wesshalb Lüthje zur Annahme dieser niedrigen Zahl nicht mehr berechtigt war.

Benutzen wir den berechtigten Maximalwerth in runder Summe pro 1 Kilo Hund 41 g Zucker, so würden 12 Kilo 492 g Zucker liefern können, also fast noch ein Mal soviel, als das Thier in 26 Tagen ausschied.

Weil Lüthje die als Maximalwerth nicht mehr berechtigte Zahl 11 g Glykogen pro Kilo Hund anwendet, findet er, dass das Thier

1) B. Schöndorff, dieses Archiv Bd. 99 S. 191.

2) Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 500.

„rund 56 g mehr, als dem supponirtem Glykogengehalt entsprechen „würden“, ausgeschieden hat. Scheinbar befriedigt fragt er:

„Woher stammt dieser überschüssige Zucker?“

Nach Obigem heisst in Lüthje's Sinn die Antwort:

„Hier ist die Entziehung von Zucker aus Eiweiss sicher be„wiesen.“

Nein! Hier liegt eine unberechtigte Rechnung vor.

Lüthje's Versuch II[1]).

Einem Hunde von 9000 g wird am 3. Januar das Pankreas exstirpirt. Welche Ernährung vor der Operation stattgefunden hatte, ist nicht angegeben. Nach der Operation wurde der Hund theils mit Milch, theils mit Fleisch, aber ungenügend ernährt; vom 12. bis 15. Januar bekam der Hund pro Tag 250 g Fleisch als Vorbereitung zu der am 15. Januar ausgeführten Entfernung das Pankreas. Die Beobachtung des Thieres währte bis zum 9. Februar, also 25 Tage. — Die gesammte Zuckerausscheidung beläuft sich nach Lüthje auf 1271,3 g.

Der Hund hatte während der 25 Beobachtungstage 16500 g mageres Pferdefleisch als Nahrung erhalten. Wie viel Glykogen in diesem Fleische war, bestimmt Lüthje nicht, sondern nimmt 3% an, da, wie Lüthje sagt, nach Pflüger das Pferdefleisch 1—2% Glykogen enthält. Lüthje hat nun bei dieser bequemen Art der quantitativen Analyse nicht bedacht, dass meine Angaben sich auf das Fleisch der in Bonn geschlachteten Pferde beziehen, und dass der Glykogengehalt in dem Körper der Thiere ganz ungeheuren Schwankungen je nach den verschiedenen Lebensbedingungen unterliegt. Ich hätte es nie für möglich gehalten, dass unter Umständen das Fleisch der Hunde 3,72% Glykogen = 4,01% Zucker enthalten kann. Als B. Schöndorff[2]) dies in meinem Laboratorium fand, sagte ich ihm, dass das Niemand glauben werde, wenn er nicht durch sehr viele Versuche und garantirte Analysen die Thatsache durchaus sicher stelle. Nun ist es mir immer aufgefallen, dass die Kutscher im Schwarzwald und in der Schweiz die den Wagen ziehenden Pferde noch im Trabe gehen lassen, wo recht bedeutende Steigungen sich finden. In Bonn geht das Pferd der

1) Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 502 ff.

2) B. Schöndorff, Bd. 99 S. 221. 1903.

öffentlichen Fuhrwerke bei der geringsten Steigung sogleich nur im Schritt. Ich glaube desshalb, dass die Güte der Ernährung der Pferde in verschiedenen Gegenden recht erhebliche Unterschiede darbietet. Wenn also sogar das Hundefleisch in maximo 4 % Zucker liefert, so ist es wohl denkbar, dass das Fleisch des Pferdes, welches unter allen Thieren den grössten Glykogenreichthum der Muskeln aufweist, bei reicher Ernährung noch viel mehr Glykogen im Fleisch, als ein Hund beherbergen kann.

Wie merkwürdig sich das Pferd in dieser Beziehung verhält, ersieht man z. B. aus den Beobachtungen von D. Gustav Aldehoff[1]), welcher bei einem gesunden Pferde im M. glutaeus maximus, nachdem es 9 Tage gehungert hatte, noch 2,4386 % Glykogen = 2,71 % Zucker nachweisen konnte. Es ist also sehr wohl denkbar, dass in 16 500 g des von Lüthje gefütterten Fleisches genügend Glykogen vorhanden war, um im Verein mit dem im Hund selbst noch vorräthigen Glykogen die gesammte Zuckermenge zu erklären, welche sein diabetischer Hund ausschied. Da Lüthje keine Analyse gemacht hat, um diesen wichtigen Punkt sicher zu stellen, beweist der Versuch nichts.

Lüthje's Versuch III.

Einem grossen, gut genährten Hund wird am 19. Juli das Pankreas exstirpirt und das Thier dann nicht mehr, bis zum 11. August, gefüttert. — In einer 14 tägigen Hungerperiode scheidet der Hund aus

472,36 g Zucker.

Da der Hund bei Beginn des Versuches 16,3 kg wog und 1 Kilo in maximo 41 g Zucker liefern kann, so ergeben sich

$$16{,}3 \times 41 = 668{,}30 \text{ g Zucker.}$$

Der von dem Thier ausgeschiedene Zucker ist also durchaus mehr als gedeckt. Lüthje aber rechnet als Maximalwerth des Glykogenes auf 1 Kilo Thier den alten, niedrigen Werth von 11 g, welcher durch die beweiskräftigen Versuche Schöndorff's als zu klein sichergestellt ist.

Der Versuch III Lüthje's ist also ebenso werthlos wie die früheren Versuche.

---

1) G. Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 25 S. 147 und E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 158.

Lüthje's Versuch IV.

Die Beurtheilung dieses Versuches ist dadurch eigentlich unmöglich gemacht, dass Lüthje offenbar falsche Angaben über die Zeit gemacht hat, wo die Totalexstirpation des Pankreas des Hundes stattgefunden hat. Das soll am 2. Februar geschehen sein. Nun wird über das Verhalten des Thieres im ganzen Februar kein Wort gesagt und erst vom 3. März hebt der Bericht an. Es ist also wohl unzweifelhaft, dass die Operation der Exstirpation des Pankreas nicht am „2. Februar", sondern am 2. März stattgefunden hat. Denn vom 3. März ab gibt Tabelle IV [1]) Auskunft über die ganze Beobachtungszeit vom 3. bis 25. März.

Ich habe nun ermittelt, dass dieser jetzt 1904 veröffentlichte Versuch schon einmal von ihm 1902 in Nr. 39 der Münchener Medicinischen Wochenschrift veröffentlicht ist und noch in Greifswald ausgeführt wurde, wobei Dr. Eden die Totalexstirpation des Pankreas vollzog. Das Alles verschweigt Lüthje nicht bloss bei diesem, sondern auch bei anderen Versuchen. Aus der früheren Veröffentlichung folgt nun, dass in der That die Totalexstirpation des Pankreas am 2. März stattgefunden hat.

Das Thier, welches nach der Operation erkrankt war, erhielt nun vom 3. bis 15. März Pferdefleisch und Milch in nicht ganz genau bestimmten Mengen. Man weiss also nicht sicher, wie viel von den 248,72 g Zucker dieser Periode durch die Kohlehydrate der Nahrung gedeckt sind. Es ist desshalb möglich, dass ein noch erheblicher Gehalt von Glykogen am Schlusse dieser Periode im Thiere vorhanden war.

Vom 15. März bis zum 21. März hungert das Thier, sondert keinen Zucker ab und erhält vom 21. bis 24. März, also 4 Tage hinter einander, je 60 g Nutrose und entleert im Ganzen 57 g Zucker.

Da der Hund am Anfange des Versuchs 6909 g wog, konnte er $6{,}909 \times 41 = 283{,}3$ g Zucker aus Glykogen liefern. Während der ersten 2 Wochen wurde er mit Fleisch und Milch gefüttert und hatte also seinen Glykogenvorrath nur theilweise eingebüsst. Wenn er bei der Nutrose-Fütterung dann noch 57 g Zucker entleerte, so ist diese Menge, ja noch viel mehr, durchaus gedeckt. Der Versuch beweist also nichts.

---

1) Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 505.

Wenn hier die Zufuhr von Nutrose eine Vergrösserung der Zuckerausscheidung zur Folge hatte, so darf man daraus nicht mit Lüthje schliessen, dass der Zucker aus der Nutrose entstanden ist. Denn Zufuhr von Ammoniak soll ja die Glykogenmenge der Leber vergrössern und doch denkt Niemand, dass das Glykogen aus Ammoniak entstanden ist. — Es handelt sich hier um indirecte Beziehungen.

Nach Erledigung seines Versuches IV hält mir Lüthje noch einen Versuch von Külz[1]) vor, welcher die Zuckerbildung aus Eiweiss, speciell aus einem Eiweisskörper ohne Kohlehydratcomplex, darthun soll.

Es handelt sich um einen 27jährigen Mann mit schwerem Diabetes. Külz stellte 2 Versuchsreihen an. In der ersten Versuchsreihe, welche 4 Tage dauerte, erhielt der Kranke täglich 200 bis 500 g Caseïn und schied im Ganzen 364,6 g Zucker aus. Da der Kranke nur am 4. Versuchstag, sonst nicht, überwacht wurde, hat der Versuch keinen Werth.

Die zweite Versuchsreihe und ihre Ergebnisse ersieht man aus folgender Tabelle.

Datum	24stündige Urinmenge ccm	Menge des in 24 St. verabreichten Caseïns g	Zucker in %	Menge des ausgeschiedenen Zuckers
19. März	4100	200	1,48	66,0
20. "	6140	240	1,07	65,7
21. "	6620	300	1,46	96,7
22. "	7210	500	1,76	126,9
23. "	5250	240	1,65	86,6
				Summe 441,9

Bei dieser Versuchsreihe wurde der Kranke 5 Tage und 5 Nächte überwacht. Was er aber vor der Versuchsreihe gegessen hat, wo er nicht überwacht wurde, beruht nur auf dem guten Glauben von E. Külz, dass der Patient die vorschriftsmässige kohlehydratfreie Nahrung allein zu sich genommen habe. E. Külz beweist selbst durch die Ueberwachung der während der 5 Tage durchgeführten Caseïnfütterung, dass ohne Ueberwachung eine Sicherheit nicht vorhanden war. Es sind demnach dem Patienten vor der Caseïnperiode mög-

1) E. Külz, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 6 S. 140.

licher Weise grosse Mengen von Kohlehydraten zugeführt worden. Wenn dann der Patient in 5 Tagen 441,9 g Zucker ausschied, so erklären sich diese leicht aus dem vorhandenen Bestand an Kohlehydraten, denn ein erwachsener Mensch von 50 Kilo kann 2000 g Glykogen enthalten. Dabei bleibt zu beachten, dass doch bis heute nicht ein einziger Versuch vorliegt, welcher uns einen Begriff gibt, wie hoch sich bei einem gut genährten Menschen der Gehalt an Glykogen wohl belaufen kann. Gerade so wie man bis jetzt bei dem Diabetes der Hunde ohne Bedenken schloss, dass der ausgeschiedene Zucker nicht durch den Glykogenvorrath des Körpers gedeckt sei, obwohl man die Grösse desselben gar nicht kannte, genau so verhält es sich bei dem Versuche von E. Külz.

Der Versuch von E. Külz beweist also gar nichts. — Nach Lüthje[1]) wird durch diesen Versuch von Külz die Zuckerbildung aus Eiweiss, „speciell aus einem Eiweisskörper ohne Kohlehydratcomplex“, dargethan.

Wenn wir in diesem räthselvollen Gebiete wirkliche Fortschritte machen wollen, müssen wir auf das Strengste das Sichere vom Unsicheren scheiden und nicht zu Gunsten von Lieblingsideen der Wahrheit Zwang anthun.

Lüthje's Versuch V.

Einem Hunde von 18 kg wird nach 5 Hungertagen am 21. December von Herrn Prof. Küttner das Pankreas exstirpirt und dann weitere 13 Tage keine Nahrung gereicht. Vom 20. Hungertage ab erhält das Thier erst Caseïn, dann Nutrose während 10 Tagen. Die Zufuhr der Nutrose bedingte eine bedeutende Steigerung der Zuckerausscheidung und genügte, um das Körpergewicht während 10 Tagen constant zu halten.

Lüthje stellt das Ergebniss des Versuches zusammen in folgender Uebersicht:

In den ersten 19 Hungertagen ausgeschieden .	228,80 g Zucker,
während der Fütterung mit Caseïn	975,30 „ „
und weiter während der dann folgenden Hungerperiode	150,40 „ „
das macht insgesammt	1354,50 g Zucker.

1) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 508.

Lüthje sagt nun:

„Der Hund wog im Anfang 18 kg. Rechnet man den bisher „gefundenen Maximalwerth von 40 g Glykogen pro Kilo Hund, so „würde dieser Hund in maximo **720 g Glykogen** enthalten haben. „Dem würden rund **800 g Zucker** entsprechen. **Es bleiben also „ungedeckt 554,40 g Zucker.**“

Wenn wir die Beurtheilung dieses Versuches V in das Auge fassen, so fällt zuerst auf, dafs Lüthje wiederholt in seiner Abhandlung angibt, wie er verfährt, um sich zu überzeugen, dass in dem Futter des Thieres keine Kohlehydrate sind. Da heisst es gerade bei dem Versuche V (S. 509): „Die Caseïnpräparate wurden „von mir selbst auf Kohlehydrate untersucht: es fanden sich keine „reducirenden Substanzen darin.“ Die Worte „reducirende Substanzen“ hat Lüthje gesperrt gedruckt. Bei Versuch IV sagt Lüthje abermals (S. 507) in fetter Schrift: **„Dies Nutrosepräparat „enthielt nach meiner Untersuchung keine reducirenden Substanzen.“** Offenbar meint Lüthje: **Was nicht reducirt, ist kein Kohlehydrat.** Stärke und Rohrzucker reduciren nicht und sind doch entschiedene Kohlehydrate und Glykogenbildner. Ob also das Nutrosepräparat wirklich frei von Kohlehydraten war, ist durch Lüthje nicht sichergestellt.

Wer so bedenkliche Angaben über seinen Kohlehydratnachweis macht, der wird sich nicht wundern dürfen, wenn der Leser auch von der Richtigkeit seiner Zuckeranalysen keineswegs überzeugt ist. Wie ist es möglich, fragt man sich, dass ein Forscher, der so ungewöhnliche Werthe der Zuckerausscheidung beobachtet, sein Ergebniss nicht sichert, indem er den Zucker auf verschiedene Weise bestimmt. Lüthje begnügt sich mit der polarimetrischen Methode, welche an Genauigkeit der chemischen erheblich nachsteht. Aber auch hier fehlt jede Angabe, aus welcher der Leser die Ueberzeugung gewinnen kann, dass die polarimetrischen Analysen richtig sind. Lüthje arbeitete mit einem Halbschattenapparat von Schmidt & Haensch. Gewiss liefert diese Firma ausgezeichnete Apparate. Trotzdem ist eine Prüfung nöthig, welche bezeugt, dass der Apparat fehlerlose Angaben macht. Die von Lüthje angegebenen Zuckerwerthe entbehren also der nöthigen Sicherheit — wenigstens für den Leser. Das ist um so bedenklicher, als die von ihm gefundene Zahl dann mit einem grossen Factor multiplicirt wird, um den gesammten Zuckergehalt des 24stündigen Harns zu finden.

Rumpf hat bei seinen Versuchen immer den Zucker nicht bloss polarimetrisch, sondern auch chemisch bestimmt. —

Um auch dem diesem Gebiete ferner Stehenden einen Begriff zu geben, wie es mit der Genauigkeit der quantitativen polarimetrischen Analysen in der Literatur in Untersuchungen steht, die nicht etwa von Schülern und Dilettanten, sondern von hochangesehenen Männern der Wissenschaft angestellt worden sind, soll sofort bewiesen werden.

Wie gross wurde die specifische Drehung des Glykogenes befunden?

Dieselbe ist zuerst in meinem Laboratorium von Madame Z. Gatin-Gružewska[1]) festgestellt zu

$$[\alpha]_D = 196{,}57^{0} \text{ oder } [\alpha]_j = 221{,}13^{0}.$$

Huppert hat zwar genau denselben Werth bereits vor Madame Gatin-Gružewska gefunden, aber nur, weil die verschiedenen von ihm begangenen Fehler sich compensirt haben. Denn in seine Berechnungen setzt er eine unrichtige Zahl für das Molekulargewicht des Glykogenes $[6(C_6H_{10}O_5 + H_2O)]$ und ebenso eine unrichtige Zahl für die quantitative Beziehung zwischen Glykogen und Zucker, weil er den bei der Inversion unvermeidlichen, nicht unbeträchtlichen Zuckerverlust nicht berücksichtigt. Bei der Bestimmung der Drehung des Glykogenes gebraucht er verunreinigte Lösungen, weil er das Gewicht des Glykogenes indirect aus dem durch Inversion erhaltenen Zucker berechnet. Ob die unbekannte Verunreinigung eine Veränderung der specifischen Drehung des Glykogenes bewirkt, ist nicht nachgewiesen.

Madame Gatin-Gružewska hat mit absolut reinem Glykogen gearbeitet.

Dass unser Halbschattenapparat richtige Werthe gab, folgt daraus, dass die erste Autorität auf diesem Gebiete, Herr Professor H. Landolt, den Apparat bei Schmidt & Haensch in Berlin vor der Absendung an mich controlirt hat, und dass ich nach Aufstellung des Apparates in Bonn die specifische Drehung chemisch reinen, nach Soxhlet dargestellten Traubenzuckers bei 20° C. bestimmt und gefunden habe

$$[\alpha]_D = 52{,}8^{0}.$$

1) Madame Gatin-Gružewska, dieses Arch. Bd. 102 S. 569.

Welche Werthe finden wir nun in der Literatur für die specifische Drehung des Glykogenes?

Uebersicht über die specifische Drehung des Glykogenes nach Angabe verschiedener Forscher.

Specif. Drehung ausgedrückt als $[\alpha]_j$	Name des Forschers
127,27 °	B. Luchsinger
168,00 °	Finn
211,00 °	E. Külz
226,70 °	Böhm und Hoffmann
221,13 °	Madame Gatin-Gružewska

Die Werthe von Böhm und Hoffmann und Külz müssten noch etwas grösser genommen werden. Diese Forscher haben zur Berechnung von $[\alpha]_j$ die Formel gebraucht $[\alpha]_j = \frac{56,4 \times \alpha}{p}$, worin 56,4 die specifische Drehung des Traubenzuckers in $[\alpha]_j$ ausgedrückt bedeutet. Das ist der alte Werth. Aber bereits 1881, wo Külz jene Arbeit veröffentlichte, war durch Tollens $[\alpha]_D = 52,8°$ endgültig festgestellt, entsprechend $[\alpha]_j = 59,4°$, nicht aber 56,4°. — Vergleicht man nun den Werth von Luchsinger mit dem von Böhm und Hoffmann, so ist das ein Unterschied von 78,1 %.

Wichtiger ist noch, dass derselbe Beobachter, wie z. B. Külz[1]) selbst berichtet, einmal $[\alpha]_j = 203,0°$, das andere Mal $[\alpha]_j = 233,5°$ findet. — Ganz ähnlich verhält es sich mit anderen Beobachtern. Diese sicheren Thatsachen können nicht aus der Welt geschafft werden durch die Bemerkung, dass der Saccharometer noch 1/100 Grade abzulesen gestatte. E. Külz hat ja auch mit einem Halbschattenapparat von Schmidt & Haensch gearbeitet. Eine Unsicherheit dieser Apparate liegt noch besonders darin, dafs das angewandte gelbe Licht beim Gebrauch leicht erheblich von der Linie D abweicht. Letzteres bezieht sich nicht auf Külz.

Da nun Lüthje seine Drehungswerthe noch oft mit 10 multiplicirt hat, so ist es gewiss, dass die Differenzen, auf die er Gewicht legt, noch in die Fehlergrenzen der polarimetrischen Methode fallen können. Da ich nicht beweisen kann, wie weit die Analysen

1) E. Külz, dieses Arch. Bd. 24 S. 87 u. 88. 1881.

Lüthje's von dem richtigen Werthe abweichen, bleibt mir übrig, trotz Allem zu prüfen, welche Schlussfolgerungen aus dem Versuche V gezogen werden dürfen, wenn man die Richtigkeit der Analysen zugibt.

Lüthje[1]) folgert aus den durch das Glykogen des Thierkörpers ungedeckten 554,4 g Zucker:

„Schon die absolute Grösse der Zuckerausscheidung in diesem „Versuche lässt keine andere Deutung zu, als dass hier Zucker aus „etwas Anderem entstanden sei als aus Zucker; und nach allen „unseren Erfahrungen müssen wir annehmen, dass der Zucker aus „Eiweiss gebildet ist."

Man traut seinen Augen nicht, wenn man das liest. Also weil das im Thierkörper enthalten gewesene Glykogen die Menge des ausgeschiedenen Zuckers nicht erklärt, kann nur das Eiweiss den Zucker geliefert haben. Ist denn das Glykogen das einzige Kohlehydrat? Kommt nicht noch freier Zucker und in Glykoproteïden gebundener vor? Gibt es denn Methoden, um mit Sicherheit den Betrag der Gesammtkohlenhydrate festzustellen? Wo ist eine Berechtigung herzuleiten, dass der Betrag der neben dem Glykogen im Thierkörper enthaltenen Kohlenhydrate gleich Null gesetzt werden darf? — Aber ferner: hat nicht Lüthje gegen mich soeben in einer neuen Arbeit mit grösster Bestimmtheit den Satz verfochten, dass das Glycerin eine entschiedene unmittelbare Quelle des Zuckers sei, was ich niemals grundsätzlich geleugnet habe? Nach J. König schwankt der procentische Fettgehalt eines ganzen Thieres von 14,8 % bis 45,8 %. Ein Hund von 18 kg könnte also in maximo 8,2 kg Fett = 820 g Glycerin beherbergen. 820 g Glycerin würden fast ebensoviel Zucker zu liefern im Stande sein. Es handelt sich hier um die Erklärung von 554,4 g Zucker, die durch das Glykogen des Körpers nicht gedeckt waren. Gewiss beziehen sich die von König angegebenen Fettwerthe auf die Schlachtthiere und nicht auf den Hund. Dass auch der Körper der Hunde sehr fettreich sein kann, folgt aus einem Versuche, den ich bereits veröffentlicht habe[2]). Das Fleisch eines Hundes, der 28 Tage gehungert hatte, enthielt 19,97 % Fett, also ein Fünftel seines Gewichts war Fett. Obige Zahlen geben aber doch eine Vorstellung,

1) Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 512.

2) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 91 S. 122. 1902.

dass die Ableitung der unaufgeklärten 554,4 g Zucker aus präformirtem Zucker, aus Glykoproteïden und Glycerin keineswegs zu den Unmöglichkeiten gehört. Jedenfalls gehört es zu den Sicherheiten, dass neben dem Glykogen stickstofffreie Stoffe im Organismus vorhanden sind, welche reichliche Mengen von Zucker zu liefern vermögen, ohne dass man auf die Eiweisskörper zurückzugreifen braucht.

Ehe wir den Versuch V verlassen, wird es nothwendig sein, über noch einen Punkt uns zu verständigen. Die nicht wegzuleugnende Thatsache, dass die Fütterung des Hundes mit Caseïn (Nutrose) eine sehr bedeutende Zuckerausscheidung veranlasst hat, erweckt leicht bei dem diesem Gebiete ferner Stehenden den Glauben, dass der Zucker aus dem Caseïn entstanden ist, dass sich also im Organismus Kohlehydrat aus einem Eiweissstoff gebildet habe. Nun muss man aber daran denken, dass, wenn man einem bisher mit gemischter ausreichender Nahrung ernährten Thier eine Eiweisszulage gibt, sofort im Organismus eine Vermehrung von Fett eintritt. Voit schloss ja daraus, dass das Fett sich aus dem Eiweiss gebildet habe. Wir wissen heute, dass bei diesem Versuch nur desshalb eine Fettablagerung sich vollzieht, weil das gefütterte Eiweiss an Stelle von Fett und Kohlehydrat oxydirt wird, weil also das Eiweiss eine Ersparniss dieser stickstofffreien Stoffe bedingt. Es gibt auch Fälle der indirecten Vermehrung gewisser Bestandtheile unseres Körpers, ohne dass man von einer Ersparniss zu reden berechtigt wäre.

Nach Röhmann[1]) bedingt Zufuhr von Ammoniak, nach Külz[2]) von Harnstoff, nach Nebelthau[3]) sogar von Chloralhydrat oder Chloralamid Vermehrung des Glykogenes der Leber, und dennoch ist es gewiss, dass aus diesen Stoffen kein Glykogen entstehen kann. Es handelt sich um indirecte Beziehungen.

So ist es unzweifelhaft auch bei der Vermehrung der Zuckerausscheidung bei den Diabetikern nach Einnahme von Caseïn (Nutrose).

Ich habe in meiner Monographie des Glykogens[4]) alle bisher angestellten Versuche, durch welche die Zuckerbildung aus Eiweiss, auch aus Caseïn bewiesen werden sollte, rechnerisch einzeln geprüft

---

1) Röhmann, dieses Arch. Bd. 39 S. 21. 1886.
2) E. Külz, Beiträge zur Kenntniss des Glykogenes S. 27. 1891.
3) Nebelthau, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 138.
4) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 227. 1903.

und gezeigt, wo jedesmal der begangene Fehler liegt. Es hat sich herausgestellt, dass keiner dieser Versuche die Bildung von Kohlehydrat aus Eiweiss beweist. Ich darf sogar sagen, es ist bewiesen worden, dass aus Eiweiss kein Glykogen entsteht.

Dann hat Schöndorff[1]) in einer ausgedehnten und sorgfältigen Untersuchung an einer ungeheuren Zahl von Fröschen gezeigt — unter Umständen, welche die Fehler der individuellen Unterschiede ausschliessen —, dass sicher durch Caseïnfütterung kein Glykogen gebildet wird. Und die Frösche sind bedeutende Glykogenerzeuger.

Die wichtige Arbeit Schöndorff's ist von F. Blumenthal und J. Wohlgemuth[2]) vollständig bestätigt worden. Caseïn bewirkte keine Glykogenanhäufung und ebensowenig Leim. Die Fütterung von Ovalabumin, welches ja Zucker enthält, führte zu einer deutlichen Vermehrung des Glykogengehaltes des Körpers.

Es liegt also keine einzige Untersuchung vor, welche bezeugt, dass aus Caseïn im Organismus Kohlehydrat gebildet werden kann. Es ist doch kaum glaubhaft, dass ein diabetischer Organismus Fähigkeiten entwickeln soll, welche dem normalen Organismus grundsätzlich abgehen.

Ein Punkt bleibt noch zu betrachten, der sich auf die Verwerthung der Nutrose durch die misshandelten Verdauungswerkzeuge bezieht. Es musste sichergestellt werden, ob die Nutrose überhaupt resorbirt wurde oder ob sie noch unverdaut im Koth enthalten war. Darüber verlautet in der ganzen Arbeit nichts.

Lüthje wird sich darauf berufen, dass die Nutrosengaben eine Steigerung der Stickstoffausscheidung bewirkten, die ungefähr dem Stickstoffgehalt der gefütterten Nutrose entsprach. Hier liegt nun auch eine Unsicherheit darin, dass Lüthje den Stickstoffgehalt des Harns, nicht aber den der Nutrose angibt. Sein auf den Stickstoffgehalt des Harnes bezüglicher Einwand ist desshalb belanglos, weil sehr oft jeder Anlass, welcher diabetische Zuckerausscheidung bedingt, zugleich eine Steigerung des Stickstoffgehaltes des Harnes zur Folge hat, sogar wenn gar keine Nahrung gereicht wird. Da nun hier eine solche Ursache vorliegt, ist die Stickstoffsteigerung, welche während der Nutrosezufuhr auftrat, nicht sicher aus dieser abzuleiten.

1) B. Schöndorff, dieses Arch. Bd. 82 S. 60. 1900.

2) F. Blumenthal und J. Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. 1901 Nr. 15 S. 391.

Wie die Beziehung aufgefasst werden muss, die zwischen Nutrosezufuhr und Steigerung der Zuckerausscheidung besteht, soll später eingehend gewürdigt werden. Dass es mit der Wirkung der Nutrose eine eigene Bewandtniss hat, geht aus anderen Versuchen Lüthje's hervor, bei denen zwar die Nutrose, nicht aber Serumeiweiss eine Steigerung der Glykosurie veranlasst.

Das dürfte vor der Hand ausreichen, zu zeigen, dass der Versuch V, wie sämmtliche Versuche Lüthje's, gar nichts für die Zuckerbildung aus Eiweiss beweist.

Lüthje[1]) aber erklärt, dass dieser Versuch keine andere Deutung zulässt, als „dass der Zucker aus Eiweiss gebildet". „Die Grösse „der Zuckerausscheidung in ihrer Abhängigkeit von der Grösse des „zersetzten Eiweisses (Caseïn) während der Caseïnperiode lässt an „Eindeutigkeit nichts zu wünschen übrig."

Es bleibt mir jetzt noch eine in neuerer Zeit erschienene Arbeit von L. Mohr[2]) zu erwähnen, welche dasselbe Ziel wie die von Lüthje erstrebt, aber fast ganz auf klinischem Boden steht. Im Wesentlichen handelt es sich auch um die Behauptung, dass der ausgeschiedene Zucker der Diabetiker wegen seiner grossen Menge unmöglich aus den im Organismus präformirten Kohlehydraten abgeleitet werden könne. Dabei benutzt er dann als Maximalwerth die alte, nicht mehr berechtigte Zahl: 1 Kilo Hund = 11 g Glykogen; durch Schöndorff's Arbeit ist aber der grössere Werth bewiesen:

1 Kilo = 41 g Zucker.

Ausserdem ist die klinische Zahl für die Zuckerausscheidung immer mit Unsicherheit behaftet. Die ganze Abhandlung Mohr's ist durchtränkt von dem Geiste seines Chefs, des Professors Friedrich Kraus in Berlin, dessen Lehren und Beweisführungen in dieser Abhandlung die eingehendste Beurtheilung und Widerlegung zu Theil wird, so dass ich hier auf die Einzelheiten von Mohr's Abhandlung einzugehen verzichten kann.

Dass besonders bei den Klinikern der Glaube an die Zuckerbildung aus Eiweiss so fest wurzelt, hat in erster Linie seinen Grund darin, dass man bei dem experimentellen Diabetes (Phloridzin- oder

1) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79 S. 512. 1904.

2) L. Mohr, Ueber die Zuckerbildung im Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52 S. 337. Berlin 1904.

auch Pankreasdiabetes) mit dem Beginn der Zuckerausscheidung auch eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung bemerkte und beide in ursächlichen Zusammenhang brachte. Bestärkt wurde man in der Annahme, weil man den Gehalt des lebendigen Organismus an Kohlehydraten gewaltig unterschätzte und die absolute Menge des ausgeschiedenen Zuckers unter Umständen trotz Abwesenheit von Kohlehydrat in der Nahrung so gross war. Es hat sich nun aber herausgestellt, was übrigens schon v. Mering bei seinem Phloridzindiabetes beobachtete, dass die Zuckerausscheidung nicht immer von einer Stickstoffvermehrung im Harne begleitet ist. Ja, Theodor Rumpf beobachtete bei seinen berühmten Phloridzinversuchen, dass die ungeheuren Zuckerausscheidungen keineswegs von Steigerungen der Stickstoffausscheidungen begleitet waren und gab desshalb für die Erklärung seiner Versuche die Ableitung des Zuckers aus Eiweiss auf.

Ich habe bereits in meiner Monographie[1]) angedeutet, wie es sich wahrscheinlich mit der gesteigerten Stickstoffausscheidung verhält, welche oft die gesteigerte Zuckerausscheidung begleitet.

Ich hob hervor, dass die Leber eine Vorrathskammer ist, in welcher grosse Mengen nicht nur von Kohlehydraten, sondern auch von Eiweiss aufgestapelt werden, um zur Zeit des Nahrungsmangels an die übrigen Organe des Körpers abgegeben zu werden. Ich machte darauf aufmerksam, dass die Muskeln, wahrscheinlich aber auch andere Organe, durch ihre Nerven auf reflectorischem Wege nach der Leber telegraphiren, wenn Nahrungsbedarf vorliegt. Dann schüttet die Leber nicht bloss Kohlehydrat, sondern auch Eiweiss in das Blut. In Folge dessen wächst die Eiweisszersetzung. Denn wenn man durch Injection von Blutserum die Eiweissmenge des Blutes vermehrt, findet auch eine Steigerung der Stickstoffausscheidung statt. Da nun, wie ich weiss, je nach den Ernährungszuständen das Verhältniss der Glykogen- zur Eiweissmenge in der Leber ungeheuren Schwankungen unterliegt, so versteht man die grosse Veränderlichkeit der sogenannten Minkowski'schen Zahl. Zucker- und Stickstoffausscheidung wachsen zwar oft gleichzeitig, aber nur desshalb, weil dieselbe Ursache den Eiweiss- und Kohlehydratstoffwechsel steigert. Parallel neben einander laufen beide Vorgänge, aber keiner ist die Ursache des anderen.

---

1) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 386.

Es gibt aber wahrscheinlich noch eine merkwürdige Ursache, welche beim Diabetiker die Stickstoffausscheidung steigert, obwohl der Zucker nicht aus dem Eiweiss entsteht. Diese merkwürdige Ursache soll später besprochen werden.

Ein anderer Punkt noch wird zu wenig berücksichtigt. Der Diabetiker leidet an Polyphagie, und sein Hunger beweist, dass Nahrungsnoth der Organe besteht. Diese bedingt, dass das Leben auf Kosten des eigenen Leibes und zwar auch auf Kosten von Eiweiss sich vollzieht. Sollte wirklich die Oxydation der Kohlehydrate herabgesetzt sein, versteht man den Nothstand. Je grösser die Zuckerausscheidung ist, desto mehr wächst der Nothstand und mit ihm der Verbrauch an Eiweiss.

§ 4. Allgemeines über die Zuckerbildung aus Glycerin und über Lüthje's unrichtige Darstellung meiner Stellung zu dieser Frage.

In einer neuesten Arbeit hat Lüthje[1]) den Beweis zu liefern gesucht, dass das Glycerin (und auch das Lecithin) als Zuckerbildner angesehen werden müssen. Auch hier bringt Lüthje eine unrichtige Darstellung meiner und seiner früheren Stellung zu dieser Frage.

In meiner Monographie des Glykogenes sagte ich[2]) ausdrücklich: „dass wahrscheinlich das Glykogen nur aus Kohlehydraten oder „diesen nahe verwandten Stoffen sich bilden kann“.

Dass zu diesen Stoffen das Glycerin in erster Linie gehört, ist selbstverständlich. Denn ausserhalb des Körpers entsteht durch Oxydation aus Glycerin Glycerinaldehyd und Glycerinketon, welche durch Aldolcondensation zu Zucker zusammentreten.

Bei der Besprechung der Entstehung des Glykogenes aus Fett sagte ich[3]): „Wie ich bereits oben zeigte, ist eine Glykogenbildung „nach Einnahme von Glycerin noch nicht mit Sicherheit dargethan.“

An demselben Orte hob ich[4]) hervor: „Wäre aber auch unter „Umständen doch das Glycerin des Fettes für die Erzeugung von „Zucker in Betracht zu ziehen, so würde dies wegen des geringen

1) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80 S. 98. 1904.
2) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 169.
3) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 289.
4) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 122.

„Betrages, mit dem das Glycerin im Fett enthalten ist, von geringer „praktischer Bedeutung sein."

Ferner: Nachdem ich bei einem Hunde, der 28 Tage gehungert hatte, noch 4,785 % Glykogen (als Zucker berechnet) in der Leber fand und gleichzeitig im Fleisch eine ungeheure Fettmenge, sagte ich:

„Die erstaunlich hohe Menge des Glykogenes in der Leber trifft „mit einer anderen merkwürdigen, bei diesem Hunde beobachteten „Thatsache zusammen, die vielleicht hierbei von Bedeutung ist." Dann bringe ich die Analysen, welche den grossen Fettreichthum des Thieres bezeugen.

Aus diesen Citaten erkennt man, dass ich die Zuckerbildung aus Glycerin als eine Möglichkeit gelten liess.

Da aber grosse Fettgaben oder Oelinjectionen bei Diabetikern keine Vermehrung der Zuckerausscheidung zur Folge haben, schloss ich, wie das ja fast alle anderen Forscher auch gethan haben, dass das Fett als Zuckerquelle nicht anzuerkennen sei.

Wegen dieser meiner Stellung macht Lüthje[2]) die Bemerkung: „Trotzdem haben wir meines Erachtens noch keinen Anlass, allein „auf Grund der Pflüger'schen Angaben sofort die Möglichkeit „einer Zuckerbildung aus Fett als abgethan anzusehen."

Jeder sieht, dass Lüthje hier eine unwahre Darstellung meiner Auffassung gibt. Ich hatte nur die Zuckerbildung aus Fett **„noch nicht"** als erwiesen, nicht aber als abgethane Sache bezeichnet.

Man kann kaum glauben, dass Lüthje selbst einige Monate vor Veröffentlichung meiner Monographie noch genau dieselbe Stellung wie ich zur Frage der Zuckerbildung aus Fett einnahm. In seinem am 30. September 1902 erschienenen Aufsatz[3]) „Zur Frage der Zuckerbildung im Organismus" sagt Lüthje: „In einer Reihe von Versuchen an pankreaslosen Hunden, die ich „in dem letzten Jahre gemacht habe, habe ich des Weiteren Resul„tate bekommen, die durchaus nicht dafür sprechen, dass „bei Verabreichung von Neutralfetten aus diesen sich „Zucker bilde." In derselben Abhandlung erklärt Lüthje ferner: „Aus einer Reihe von Versuchen, die ich im letzten Jahre „angestellt habe, theile ich einige mit, die mir für die An-

1) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 290.

2) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80.

3) H. Lüthje, Münchner med. Wochenschr. Nr. 39 S. 1601.

„nahme, dass aus Fett kein Zucker gebildet würde, „recht beweisend zu sein scheinen“ u. s. w.

In seiner neuesten, 1904 erschienenen Arbeit über „die Zuckerbildung aus Glycerin“ erklärt jetzt Lüthje[1]) im Widerspruch zu seinen früheren Ansichten:

„Trotzdem haben wir meines Erachtens noch keinen Anlass, „allein auf Grund der Pflüger'schen Angaben sofort die Möglich-„keit einer Zuckerbildung aus Fett als abgethan anzusehen.“ „Denn „die Einwände Pflüger's gegen die von Cremer entdeckte „Zuckerbildung aus Glycerin vermag ich auf Grund der jetzt mit-„zutheilenden Versuche nicht als stichhaltig anzuerkennen.“

Nun ist zu beachten, dass Lüthje selbst die Berechtigung meines gegen Cremer erhobenen Einwandes anerkannte und zu dessen Widerlegung Versuche anstellte, von denen er zugab, dass sie nicht streng beweisend erscheinen.

Ich[2]) hatte unter Anderem darauf hingewiesen, dass die von Cremer[3]) beobachtete Steigerung der Zuckerausscheidung nach Einnahme von Glycerin bei Hunden, die mit Phloridzin vergiftet waren, möglicherweise durch die starke diuretische Wirkung[4]) des Glycerins bedingt sei, welche eine grössere Ausschwemmung des Zuckers ermögliche. Nun hat Lüthje bereits 1902 zur Entkräftung dieses Einwandes einem durch Phloridzin diabetischen Hunde Kochsalzlösung unter die Haut gespritzt, ohne eine deutliche Steigerung der Zuckerausscheidung zu erzielen. Lüthje[5]) sagt selbst: „Ob „übrigens der Controlversuch mit subcutaner Kochsalzinfusion aus-„reicht, um den Einwurf, es könnte sich um eine diuretische Wirkung „des Glycerins handeln, auszuschliessen, bleibt zweifelhaft.“

Hiermit hat Lüthje die noch fortbestehende Berechtigung meines gegen Cremer erhobenen Einwandes selber anerkannt.

Die in der neuesten Arbeit von Lüthje zu Gunsten Cremer's beigebrachten Beweise werden wir indessen bald als ungenügende feststellen.

Vorher muss ich aber noch Einsprache erheben gegen die Behauptung Lüthje's, derzufolge Cremer das Glycerin als Zuckerbildner

1) Lüthje, Deutsches Arch. f. d. klin. Med. Bd. 90 S. 99.

2) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96 S. 288. 1903.

3) M. Cremer, Ergebnisse der Physiol. Bd. 1 Abth. 1 S. 889. 1902.

4) C. Ustimowitsch, dieses Arch. Bd. 13 S. 453. 1876.

5) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med. Nr. 39. 1902.

entdeckt habe. Nur die vollkommene Unkenntniss der einschlägigen Literatur macht solchen Irrthum begreiflich. Es existirt eine recht grosse Zahl von Untersuchungen, durch welche die Entstehung von Glykogen oder die Steigerung der diabetischen Zuckerausscheidung nach Fütterung von Glycerin festgestellt worden ist. Schon C. Schmidt[1]) stellte 1850 die Ansicht auf, dass Glycerin im Organismus in Zucker übergehe. Berthelot[2]) gab an, durch Digestion von Glycerin mit Hodensubstanz gährungsfähigen Zucker erhalten zu haben. Durch die Untersuchungen von van Deen[3]) und Heynsius[4]) ist die Entstehung von Glykogen aus Glycerin vielfach untersucht. Weiss[5]), Salomon[6]), Luchsinger[7]), Finn[8]), v. Mering[9]) und Andere bringen Versuche, bei denen Fütterung von Glycerin eine Vermehrung des Leberglykogenes veranlasst haben soll. Dr. Frey[10]) untersuchte bei einem unter Verschluss gehaltenen Diabetiker den Einfluss der Glycerinbehandlung. Der Patient war auf reine Fleischdiät gesetzt. Die Glycerinperiode währte vom 26. April bis 3. Mai, während täglich 50 g Glycerin gereicht wurden. Die tägliche 24stündige Zuckermenge betrug vor dem Beginn der Glyceringabe 258 g und stieg auf 300,6 g. — Es lassen sich in der Literatur sicher noch mehr Arbeiten auffinden, durch welche eine scheinbare, oft nicht unerhebliche Vermehrung der Kohlehydrate des Organismus nach Glyceringaben beobachtet worden ist.

Es fragt sich jetzt, ob der bis dahin nicht mit hinreichender Strenge geführte Beweis durch die letzte Arbeit von Lüthje erbracht worden ist.

---

1) C. Schmidt, Charakteristik der Cholera. 1850.

2) Berthelot, Ann. d. Chim. et Phys. [3] t. 50 p. 346.

3) van Deen, Ueber Bildung von Zucker aus Glycerin im Thierkörper. Arch. f. holl. Beiträge Bd. 3 S. 25 u. S. 61. 1861.

4) A. Heynsius, Die Quelle des Leberzuckers. Studien des physiol. Institutes zu Amsterdam S. 57. 1861.

5) Weiss, Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 64 Abth. 2 u. Bd. 67 Abth. 3.

6) Salomon, Ueber die Bildung des Glykogenes in der Leber. Virchow's Arch. Bd. 61 S. 343. 1874.

7) B. Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogenes. Inaugural-Dissertation. Zürich 1875.

8) Benjamin Finn, Zur Glykogen- und Zuckerbildung in der Leber. Verhandlungen der physik.-med. Gesellschaft in Würzburg N. F. Bd. 11. 1877.

9) v. Mering, Zur Glykogenbildung in der Leber. Dieses Arch. Bd. 14 S. 277. 1876.

10) Maly's Jahresbericht für 1874 S. 434.

§ 5. Beurtheilung der einzelnen Glycerinversuche Lüthje's.

Lüthje's Versuch I (S. 99).

Einem Hund von 13,5 Kilo, über dessen Ernährungszustand Nichts angegeben ist, wird das Pankreas am 5. August exstirpirt. Nach der Operation hungert der Hund bis zum 23. August also 19 Tage und erhält 50 g Glycerin am 19. Hungertage und nochmals 50 g Glycerin am 23. Hungertage. Während er am Tage vor der ersten Glyceringabe nur 0,9 g Zucker ausschied, steigt die Ausscheidung nach dem Glycerin am ersten Tag auf 11,28, sinkt am zweiten auf 5,35 und am dritten wieder auf 0,55. Die zweite Gabe von 50 ccm Glycerin bedingt wieder eine Steigerung auf 11,4 am ersten Tag, die am zweiten auf 3,9 zurückgeht. Die Glyceringaben haben unzweifelhaft eine Steigerung der Zuckerausscheidung bewirkt. Alle Forscher aber, welche sich auf diesem Gebiete bewegten, gaben zu, dass durch solche Steigerung noch nicht die Umwandlung des gefütterten Stoffes in Zucker bewiesen ist. Es kann sich um eine indirecte Wirkung handeln. Die Gesammtmenge von Zucker, welche das Thier vom 5. bis 28. August ausschied, betrug 86,5 g. Da der Hund am Anfange 13,5 kg wog, konnte er in maximo 553,5 g Zucker aus Glykogen liefern, d. h. sechs Mal so viel als er thatsächlich ausgeschieden hat. Der Versuch beweist also Nichts.

Lüthje's Versuch II (S. 99).

Einem Hunde von 13 Kilo wird am 20. August das Pankreas exstirpirt. Das Thier erhält keine Nahrung und scheidet vom 21. bis 25. August (dem Todestag) 191,74 g Zucker aus. Da das Thier in maximo bei 13 Kilo Anfangsgewicht 533 g Zucker liefern konnte, hat man nicht nöthig, bei Aufsuchung der Zuckerquelle auf einen anderen Stoff als Glykogen zurückzugreifen. Am Todestag erhielt der Hund eine Gabe von 50 ccm Glycerin, wodurch eine geringe Steigerung der Zuckerausscheidung bedingt wurde — von 37,72 auf 45,72 g. — Der Versuch beweist also nichts.

Lüthje's Versuch III (S. 101).

Einem „gutgenährten“ Dachshund, dessen Gewicht nicht angegeben wird, wurde am 15. April das Pankreas exstirpirt. Der Hund erhielt keine Nahrung, abgesehen davon, dass ihm am 17. u. 18. Hungertage 75, resp. 15 g Nutrose gereicht wurden, welche, ob-

wohl der Hund bisher zuckerfrei war, eine Ausscheidung von 8,5, resp. 7,0 g Zucker veranlassten. — Am 31. Hungertage bewirkte eine Dosis von 20 ccm Glycerin eine Zuckerausscheidung von 6,2 g, am 33. Hungertage auf die Verabreichung von 40 ccm Glycerin eine Zuckerausscheidung von 14,0 g. Am 35. Hungertag war der Harn wieder zuckerfrei.

Der Hund schied also, nachdem er 30, resp. 33 Tage gehungert hatte, nach Einnahme von 60 ccm Glycerin im Ganzen 20,2 g Zucker aus.

Ich habe über den Glykogengehalt eines Hundes berichtet, der 28 Tage gehungert hatte und aus dem Glykogen seines Körpers 52,504 g Zucker hätte liefern können[1]). Nun war dieser Hund allerdings viel schwerer als der Dachshund von Lüthje, von dem das Gewicht nicht angegeben ist. Gleichwohl zeigt mein Versuch, dass selbst nach sehr langer Hungerzeit ein Hund noch immer in seinem Körper nicht unerhebliche Mengen von Kohlehydrat beherbergen kann. Da es sich nun ausserdem in diesem Versuch III Lüthje's um sehr kleine Zuckermengen handelt, beweist auch dieser Versuch nichts.

Lüthje's Versuch IV (S. 101).

Nach 2 Hungertagen wird einem Schäferhund von 15,2 Kilo am 30. Januar von Herrn Professor Küttner das gesammte Pankreas exstirpirt. Das Thier erhält bis zum 7. Februar keine Nahrung, ist am 6. Februar schon zuckerfrei, nachdem es vorher kleine Zuckermengen ausgeschieden hat. Am 7. Februar erhält der Hund 100 g und am 8. Februar 150 g Nutrose und scheidet 24 g, resp. 37,7 g Zucker aus. Also 250 g Nutrose (der Gehalt an N, Asche, Feuchtigkeit ist nicht angegeben und folglich nur eine ungefähre Rechnung möglich) erzeugen eine Absonderung von 61,7 g Zucker, oder es haben 100 g Nutrose scheinbar 24,6 g Zucker gebildet.

Am 9. u. 10. Februar erhält der Hund je 500 ccm Serum und erzeugt am 9. Februar 3,5 g, am 10. Februar aber keinen Zucker. Da die Zuckerausscheidung am 9. Februar wohl als Nachwirkung anzusehen ist, folgt, dass 1000 ccm Serum = ungefähr 80 g Eiweiss keine Zuckerausscheidung veranlassten, während 100 g Nutrose, die ebenfalls vielleicht nicht viel mehr als 80 g Eiweiss entsprechen, 24,6 g

1) Dieses Arch. Bd. 96 S. 168.

Zuckerausscheidung veranlassten. Das ist ein verdächtiger Punkt. Serumeiweiss macht keine, Nutrose beträchtliche Zuckerausscheidung. Vom 11. Februar bis 24. Februar erhält der Hund nun täglich grosse Mengen eines Gemisches von Serum und Glycerin und scheidet sehr grosse, den zugeführten Eiweissmengen ungefähr proportionale Mengen von Zucker aus.

In der grossen Versuchsperiode vom 11. bis 24. Februar, wo der Hund im Ganzen aufnahm:

12750 ccm Serum = ca. 1020,00 g Eiweiss,
2890 ccm Glycerin,

schied er 1322,7 g Zucker aus.

Rechnet man vom Anfange des Versuches an, so beträgt der gesammte ausgeschiedene Zucker

1408,4 g.

Da der Hund im Anfang 15 Kilo wog, so konnte er liefern 51 × 41 g = 615 g Zucker.

1408,4 g — 615 g = 793 g Zucker sind also ungedeckt durch das präexistirende Glykogen. Diese Werthe sind von mir berechnet. Denn hier hatte sich Lüthje zu seinen Ungunsten verrechnet.

Es handelt sich nun zuerst um die Frage, wie viel Zucker das während der Versuchsdauer zersetzte Eiweiss liefern konnte. Der Hund hat 209,8 g Stickstoff ausgeschieden. Lüthje nimmt nun ohne nähere Begründung an, dass 1 g N 3 g Zucker geliefert haben könne, wodurch nach ihm 630 g Zucker gedeckt wären. Also 793 — 630 g = 163 g Zucker wären also auch durch das präexistirende Glykogen und den aus dem Eiweiss gebildeten Zucker nicht gedeckt.

Die Annahme Lüthje's, dass bei der Zuckerbildung aus Eiweiss auf 1 g N 3 g Zucker kommen, ist die reine Willkür; desshalb kann man auch 1 g N viel mehr Zucker entsprechen lassen. Dass dies erlaubt ist, ergibt sich aus folgender Rechnung.

Setzt man 100 g Eiweiss = 16 g N und nach Lüthje für 100 g Eiweiss

3 × 16 g = 48 g Zucker = 19,2 g Kohlenstoff.

Ferner 100 g Eiweiss liefern aber aus 16 g N = 34 g Harnstoff = 6,8 g Kohlenstoff. Folglich bleiben, wenn wir 100 g Eiweiss = 52 g Kohlenstoff: 52 — 6,8 g = 45,2 g zur Verfügung. Von diesen nimmt Lüthje nur 19,2 g in Anspruch, also noch nicht die Hälfte. Diese Hälfte genügt schon zur Erklärung von 630 g Zucker. Um

die noch nicht erklärten 163 g aus dem Eiweiss abzuleiten, hat man von dem reichlich zur Verfügung stehenden Kohlenstoff des Eiweisses etwas mehr in Rechnung zu stellen, so ist aller ausgeschiedene Zucker durch präexistirendes Glykogen und Eiweiss gedeckt.

Die ganze Beweisführung Lüthje's wird dadurch erreicht, dass er als Multiplicator für 1 g N die Zahl 3 annimmt, um die aus Eiweiss mögliche Zuckermenge zu berechnen. Nun schwankt aber der hier in Betracht gezogene Quotient $\frac{D}{N}$, d. h. das Verhältniss der ausgeschiedenen Menge der Dextrose zu der des Stickstoffs, von 0 bis über 10. Das geht aus den Untersuchungen von Graham Lusk[1]), v. Mering[2]), Minkowski[3]), Moritz und Prausnitz[4]), Cremer und Ritter[5]) u. s. w. hervor.

Will man von den vielen sehr verschiedenen beobachteten Werthen von $\frac{D}{N}$ nur den einen Werth 3 gelten lassen, so muss man allen Zucker, der für den Werth 3 zu gross ist, aus anderem Ursprung als Eiweiss ableiten, also Bestimmtes hierüber voraussetzen in derselben Betrachtung, welche erst den Grad der Betheiligung des Eiweisses bei der Zuckerbildung feststellen soll. Das ist ein innerer Widerspruch. Höhere beobachtete Multiplicatoren als die von Lüthje benutzte Zahl 3 sind ebenso berechtigt oder unberechtigt. Ein nur wenig höherer Multiplicator bringt also das angebliche Deficit zum Verschwinden, wodurch der Beweis Lüthje's widerlegt wird.

Der Beweis für die Entstehung des Zuckers aus dem Glycerin ist also nicht geliefert, solange man daran festhält, dass die Eiweissmoleküle, auch wenn sie keine Kohlehydrate enthalten, dennoch in Zucker umgeprägt werden können.

Wie steht die Sache aber von meinem Standpunkt, der die Zuckerbildung aus Eiweiss verwirft?

Der Hund schied 1408,4 g Zucker aus, von denen 793 g durch

---

1) Graham Lusk, Zeitschr. f. Biol. Bd. 36 S. 82. 1898.

2) v. Mering, Verhandlungen des V. Congresses für innere Medicin S. 185. 1886. — Verhandlungen des VI. Congresses für innere Medicin S. 349. 1887. — Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. 14 S. 405. 1888. — Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. 15 S. 431. 1889. — Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. 16 S. 439.

3) Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 31 S. 85. 1893.

4) Moritz und Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 27 S. 81. 1890.

5) Cremer und Ritter, Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 459. 1891.

das präexistirende Glykogen nicht gedeckt sind. Da der Hund 15 Kilo wog, müssten noch 5,3% Kohlehydrate in Form von freiem Zucker oder Glykoproteïden und Glykosiden im Körper des Hundes neben 4% Glykogen vorhanden sein. Da die Leber allein bis zu 20% Kohlehydrat an Glykogen enthalten kann, so ist a priori die Möglichkeit, dass der Gesammtkörper 5% Kohlehydrat in anderer, zum Theil noch unbekannter Form enthält, nicht unbedingt zu verwerfen. Unsere Methoden zum Nachweise der gebundenen Kohlehydrate sind noch viel zu unvollkommen, als dass ich mir ein so absprechendes Urtheil hier erlauben wollte, wie es manche Kliniker thun. Es ist also auch, von meinem Standpunkte aus, die Zuckerbildung aus Glycerin durch Lüthje nicht bewiesen. Die Beweisführung, welche manche Kliniker belieben, gipfelt in dem Satze: Was man noch nicht nachweisen kann, muss als Null in die Rechnung eingesetzt werden.

§ 6. Ueber die Zuckerbildung aus Fett.

Nachdem ich bewiesen habe, dass eine Nöthigung zur Annahme der Zuckerbildung aus Glycerin durch den Versuch IV Lüthje's nicht gegeben ist, fragt es sich, ob das Nicht-Bewiesene doch wahrscheinlich sei. —

Ich gebe zu, dass die in die Rechnung eingesetzte präformirte Glykogenmenge wahrscheinlich zu hoch ist. Man könnte ferner den Satz aufstellen, dass das Glycerin nur auf indirecte Weise die Zuckerausscheidung gesteigert hat, weil es an Stelle des Zuckers oxydirt wurde und so eine Ersparniss an Zucker veranlasst habe. Dann müsste man zugeben, dass zu den Zeiten, wo kein Glycerin gefüttert und keine oder nur geringe Zuckerausscheidung bestand, trotzdem im Körper ein erheblicher Verbrauch von Zucker vorhanden war. Das würde die Grösse der nicht gedeckten Zuckermenge noch weiter steigern. Man müsste, wollte man trotzdem das Glycerin als Zuckerbildner nicht anerkennen, den Glykosiden einen Betrag zuschieben, dessen Höhe auch unwahrscheinlich ist. Eine grössere Zahl neuerer Untersuchungen haben also die Ableitung der grossen, im Diabetes ausgeschiedenen Zuckermengen aus den Kohlehydratvorräthen des lebendigen Körpers in hohem Grade unwahrscheinlich gemacht. Da nun das Eiweiss sicher als Zuckerquelle nicht anerkannt werden kann und das Glycerin seiner geringen

Menge halber auch schwerlich ausreicht, bleiben nur die Fette als Muttersubstanzen des Zuckers in Erwägung zu ziehen.

Es bleibt nun, was ja alle Forscher auf diesem Gebiete hervorheben, das Räthsel, wesshalb bei keiner Art von Diabetes die Zufuhr von Neutralfett eine Steigerung der Zuckerausscheidung bedingt, obwohl im Darme Glycerin neben Fettsäuren entsteht. — Indem ich die Lösung des Räthsels versuche, will ich die Thatsachen gelten lassen, d. h. voraussetzen, dass das zugeführte Glycerin im Organismus stets wie genossenes Eiweiss sofort der Oxydation anheimfällt, während gefüttertes oder injicirtes Fett unangegriffen bleibt.

Das mit der Nahrung zugeführte Neutralfett wird allerdings im Darme in Fettsäure und Glycerin gespalten, aber nach der Resorption in der Epithelzelle der Darmwand sofort in Neutralfett zurückverwandelt. Deshalb gelangt nur Neutralfett und kein oder auch nur wenig Glycerin in den Organismus.

Vor Eintritt in Einzelheiten hebe ich das grosse Grundgesetz des thierischen Stoffwechsels hervor: Der lebendige Körper ist nicht einer grossen Esse vergleichbar, auf der um so mehr verbrennt, je mehr Brennmaterial darauf geworfen wird, sondern er oxydirt, wie viel Brennmaterial auch immer zugeführt wird, nur genau so viel, als nothwendig ist, um die Leistungen der Organe zu ermöglichen. Was an Brennmaterial, d. h. an Nahrung zu viel gereicht wird, bleibt unbenutzt und wird als Maststoff abgelagert. **Also nicht die Grösse der Nahrungszufuhr, sondern die Grösse der Arbeit unserer Organe bestimmt die Grösse des Verbrauchs.**

Vorerst gedenken wir nunmehr an die wichtige Entdeckung von Carl Voit, die ich in ausgedehnter Weise bestätigt habe, derzufolge der Fettstoffwechsel zur Ruhe kommt, wenn eine ausreichende Menge von Eiweiss mit der Nahrung zugeführt wird. Das Thier lebt dann nur von Eiweiss, und zwar beliebig lange Zeit. Dieser Zustand kommt nun strenge und nur unter Umständen bei den Fleischfressern vor, niemals bei den Omnivoren und Herbivoren. Die Eiweissmenge, welche die Omnivoren in der Nahrung aufnehmen, reicht niemals zur Befriedigung der Bedürfnisse des Organismus aus; kann nicht ausreichen, weil bei diesen Geschöpfen die Verdauungskraft nicht gross genug ist, um eine Eiweissmenge zu bewältigen, welche zur Befriedigung aller Bedürfnisse genügt. Darum wird der Stoffwechsel bei den Omnivoren immer auch auf Kosten der Fette und Kohlehydrate unterhalten. Aber auch hier ist die Grösse dieser

Betheiligung sehr verschieden. Denn Fett und Kohlehydrate werden nur zum Stoffwechsel zugelassen, um den Nahrungswerth zu ergänzen, welcher dem in der Nahrung zugeführten Eiweisse fehlt. Da aber an verschiedenen Tagen die Nahrungsmischung, also auch der Eiweissgehalt derselben wechselt, so ist der Werth der Ergänzung sehr verschieden. Demnach ist der Stoffwechsel der Fette und der Kohlehydrate in erster Linie von der zugeführten Eiweissmenge abhängig und ihr umgekehrt proportional. Wir können auch so sagen: **Die Grösse des Eiweissstoffwechsels wird durch die Grösse der Eiweisszufuhr bestimmt; die Grösse des Fettstoffwechsels ist von der Grösse der Fettzufuhr ganz unabhängig.**

Die mitgetheilten Gesichtspunkte erklären bereits einige Sonderbarkeiten, die man sich bisher nicht erklären konnte, wenn man eine Zuckerbildung aus Fett annahm.

Warum zugeführtes Fett keine Aenderung der Zuckerausscheidung bei dem Diabetiker bedingt, hat seinen Grund darin, dass die Fettmenge, welche im Organismus verarbeitet wird, eine ganz bestimmte Grösse nicht überschreiten kann, und dass stets viel mehr Fett in uns aufgespeichert ist, als nothwendig wäre, um jener bestimmten Grösse zu genügen. Die Zufuhr von Fett vergrössert also nur den ohnedies schon unbenutzbaren Vorrath. Was beim Diabetiker von Zucker aus Fett geliefert wird, hängt folglich gar nicht von der Menge des vorhandenen Fettes ab.

Ein anderer bisher unerklärter Punkt war, dass die Zufuhr von Fett keine deutlichen Glykogenablagerungen ermöglicht. Wir haben gesehen, dass vermöge der festen Gesetze des Stoffwechsels das Fett als Ergänzung herangezogen wurde bis zur Befriedigung des Bedarfs, **aber nicht über diesen Betrag,** wenn auch ein noch so grosser Ueberschuss an Fett da ist. Wenn also auch aus Fett fortwährend beim Stoffwechsel Zucker entsteht, so wird dieser auch sofort verbraucht und kann kein Material zur Bildung eines Reservestoffs wie Glykogen liefern.

Wir wissen nun, dass das Fett im Organismus oxydirt wird. Ebenso gewiss ist aber, dass das Fett indifferent gegen Sauerstoff ist, so dass eine vorbereitende Bearbeitung des Fettes zur Ermöglichung der Oxydation vorausgesetzt werden darf. Eine Spaltung des Neutralfettes gibt wenigstens einem Bestandtheil desselben, dem Glycerin, die Fähigkeit, leicht oxydirt zu werden und hierdurch Zucker zu bilden. Es fragt sich nun, ob die bei den Pflanzenzellen

vorkommende, von Julius Sachs[1]) nachgewiesene Fähigkeit, aus Fetten Zucker zu bilden, vielleicht auch beim Thiere vorhanden ist. Eingeschüchtert durch die nicht verstandene, von mir jezt aufgeklärte Thatsache, dass Fettnahrung keine Vermehrung des Glykogenes und bei Diabetikern keine Steigerung der Zuckerausscheidung bewirkt, obwohl aus Fett im Organismus fortwährend Zucker entsteht, waren Kliniker und Physiologen immer der Annahme abgeneigt, dass die Fette oder gar die Fettsäuren als Zuckerbildner aufgefasst werden könnten. Ich glaube aber jetzt, dass diese Möglichkeit — die bei den Pflanzen Wirklichkeit ist — eine wohlwollende Prüfung erheischt.

Wenn wir also einmal den Gedanken der Entstehung von Zucker aus Fett zulassen, so ist es klar, dass solche Verwandlung nur durch eine Arbeit der lebendigen Zellsubstanz verwirklicht werden kann. Am stärksten muss diese Arbeit der Zellsubstanz sich bethätigen, je höher der Fettstoffwechsel entwickelt ist. Das sind die Zeiten des Nahrungsmangels, wie sie den Diabetes begleiten.

Fr. N. Schulz[2]) hat in der That in meinem Laboratorium nachgewiesen, dass das Blut während des Hungerns fettreicher wird. Auch beim Diabetes mellitus berichtet Kussmaul[3]) über einen reichen Fettgehalt des Blutes. Wir finden hier offenbar das Fett auf dem Wege noch als Fett nach den Werkstätten, wo es weiter verarbeitet werden soll. Auch Dr. Leo Schwarz[4]) ist durch seine Untersuchungen zu dem Ergebniss gelangt, „dass der Fettgehalt des „Diabetikerblutes auch ausserhalb der Fettverdauung etwas grösser“ ist, als der des Nichtdiabetikers.

Ob nun die Werkstätten, wo das Fett verarbeitet wird, etwa in der Leber liegen oder in allen Zellen, ist vor der Hand nicht zu entscheiden. Seegen[5]) hat ja bekanntlich durch Versuche zu zeigen gesucht, dass Digestion von Leberbrei mit Fett und Blut eine Vermehrung des Zuckers bedinge. Der Versuch ist in neuerer Zeit

---

1) Julius Sachs, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. S. 318. Botanische Zeitung 1859. Peter's landwirth. Versuchsstationen Bd. 3. 1861.

2) Fr. N. Schulz, Ueber den Fettgehalt des Blutes beim Hunger. Dieses Arch. Bd. 65 S. 66.

3) Kussmaul, Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Arch. f. klin. Med. Bd. 14. (Maly's Jahresber. von 1874. S. 433.)

4) Dr. Leo Schwarz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 77 S. 279. 1903.

5) Seegen, dieses Arch. Bd. 39 S. 132. 1886. Die Zuckerbildung im Thierkörper S. 151. 1890.

von E. Abderhalden und P. Rona[1]) wiederholt, aber als unrichtig verworfen worden. Man muss indessen in Betracht ziehen, dass die Zuckerbildung aus Fett eine Lebensarbeit der lebendigen Zellsubstanz sein wird, wesshalb das Gelingen des Seegen'schen Versuches von vornherein sehr erschwert war. Die Leber könnte also doch das Organ sein, welches nicht bloss aus Glykogen, sondern auch aus Fett Zucker bereitet.

Wie kann man sich nun die Entstehung von Zucker aus Fett erklären?

Es fällt auf, dass im Organismus öfters Kreisprocesse vorkommen. Im Dünndarm wird das Neutralfett in Fettsäure und Glycerin gespalten und in der resorbirenden Epithelzelle aus seinen Spaltungsproducten sofort wieder zusammengesetzt. Hydrolyse und Esterbildung folgen einander. — In der Leber sehen wir den Zucker in Glykogen übergehen und in derselben Zelle wieder das Glykogen zurück in Zucker verwandelt werden: dort Esterbildung, hier Hydrolyse. — Das Gewebe der Pankreas hydrolysirt oder esterificirt je nach den Umständen. — Sollte diesem Gesetz nicht allgemeinere Geltung zukommen? Sollte im Körper nicht bloss Zucker in Neutralfett, sondern auch Neutralfett in Zucker zurückverwandelt werden können? Hier kann es sich allerdings nicht bloss um Hydrolyse und Esterbildung handeln. Wie aus den Untersuchungen von Max Bleibtreu[2]) hervorgeht, ist die Fettbildung aus Zucker ein der alkoholischen Gährung analoger Vorgang. Ein Theil des Zuckermoleküles wird oxydirt unter Bildung von Kohlensäure, der andere Theil wird reducirt. Es handelt sich im Wesentlichen um eine intramolekulare Wanderung der Sauerstoff- und Wasserstoffatome, welche zu einem Zerfall des Zuckermoleküles in einen oxydirten und reducirten Bestandtheil führen. Bei der Bildung des Fettes aus Zucker entsteht auch ein oxydirter Bestandtheil, die Kohlensäure, welche ausgeathmet wird, und ein reducirter, nämlich das Fett. Im Wesentlichen läuft die Reaction hinaus auf die Spaltungs-Gleichung:

$$\begin{array}{ccc} H & & H \\ | & & \\ C & = & C + O \\ | & & | \\ O & & | \\ H & & H \end{array}$$

1) E. Abderhalden und P. Rona, Bildung von Zucker aus Fett. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 41 S. 303. 1904.

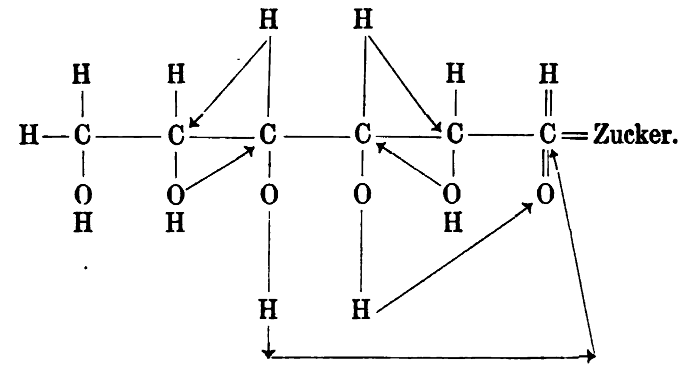
2) Max Bleibtreu, dieses Arch. Bd. 56 S. 464 und Bd. 85 S. 345.

und die Zurückbildung auf die Gleichung:

$$\begin{array}{ccccc} H & & & & H \\ C & + & O & = & C \\ | & & & & | \\ | & & & & O \\ H & & & & H \end{array}$$

Es ist von Wichtigkeit, nach der Mechanik der bei dieser Zuckerbildung ins Spiel gesetzten chemischen Reactionen zu fragen, für welche nach Analogie geschlossen werden muss.

Da das Molekül der Fettsäure eine Kohlenstoffkette bis zu 18 Atomen, ja noch mehr enthält, während sie beim Zuckermolekül nur 6 beträgt, so ist es klar, dass die lange Kohlenstoffkette in mehrere kürzere Ketten zerfallen muss, deren jede 6 C-Atome enthält. Für die Sprengung der langen Kette liefert uns die alkoholische Gährung ein gutes Beispiel, weil hier eine Kette von 6 C-Atomen in 4 Theile gesprengt wird, und zwar durch Oxydation zweier C-Atome zu Kohlensäure. Am besten macht man sich die alkoholische Gährung durch folgendes Schema klar.



Die Pfeile bezeichnen den Weg, den die einzelnen Atome bei der Gährung durchwandern. So entsteht:

$$\begin{array}{ccccc} \begin{array}{ccccc} & H & & H & \\ & | & & | & \\ H- & C & - & C & -H \\ & | & & | & \\ & O & & | & \\ & H & & H & \end{array} & \quad & CO_2\ CO_2 & \quad & \begin{array}{ccccc} & H & & H & \\ & | & & | & \\ H- & C & - & C & -H \\ & | & & | & \\ & | & & O & \\ & H & & H & \end{array} \\ \text{Alkohol} & & \text{2 Kohlensäuren} & & \text{Alkohol} \end{array}$$

Diese Verschiebungen der Atome, welche einen Zerfall des Zuckermoleküls in vier Bruchstücke bedingen, sind meines Erachtens das Werk der Lebensthätigkeit der Hefe. Den durch Pressen der Hefe erhaltenen Saft, der die Poren des Filters durchsetzt hat, halte

ich nicht frei von lebendiger Substanz, wenn er auch keine vollkommenen Zellen mehr enthält.

Die sogenannte Zymase des Saftes besteht sicher aus kleinen Fetzchen noch lebendiger Zellsubstanz der Hefe. Die ganze allgemeine Nervenphysiologie ist aufgebaut auf Versuche, die an ausgeschnittenen Stückchen von Nervenfasern ausgeführt wurden, welche Zellsubstanz sind. Denn der Axencylinder ist nur ein ausgezogenes Stück der Substanz der Nervenzelle, welche noch viele Stunden, ja Tage, trotz vielfacher Misshandlungen ihre Lebensfähigkeit behauptet.

Wie also das Zuckermolekül gespalten wird durch Oxydation von C zu CO_2, so verhält es sich wohl auch bei der Spaltung der langen Kohlenstoffketten der Fettsäuren.

Wie ist nun die Hydroxylirung der durch die Spaltung entstandenen Alkoholradicale zu begreifen? Dass solche Hydroxylirungen im thierischen Stoffwechsel vorkommen, habe ich bewiesen, indem ich bei Digestion lebendigen Leberbreies mit Blut Phenol in Brenzkatechin übergehen sah. Ich stelle mir vor, dass die neben dem Hydroxyl des Phenols stehenden beiden benachbarten Wasserstoffatome zuerst oxydirt werden und als Wasser austreten, so dass die Elemente des Wassers dann die zwei frei gewordenen Valenzen der zwei Kohlenstoffatome ersetzen. Es ist bemerkenswerth, dass Orthostellung eintritt. Also

```
   H  H                  H  H
   C=C                   C=C
  /   \                 /   \
HC     CH     =       HC     C—  +  H
  \\   //  + O            \\   //               =
   C—C                     C—C—     + OH
   O  H                    |
   H                       O
Phenol + Sauerstoff        H

          H   H
          C=C
         /   \
       HC     CH   =  Brenzkatechin
         \\   //
          C—C
          |  |
          O  O
          H  H
```

Wir werden in der Folge noch ein interessantes Beispiel der Hydroxylirung eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs kennen lernen.

Die in der Fettsäure enthaltene Kette stelle den Anfangszustand I dar:

```
          H  H  H  H  H  H  H  H
I = H—C—C—C—C—C—C—C—C—
          |  |  |  |  |  |  |  |
          H  H  H  H  H  H  H  H
          1  2  3  4  5  6  7  8
```

Indem ein O-Atom den Wasserstoff 1 und 2 wegnimmt und die bei 1 und 2 freigewordenen Valenzen durch die Elemente des Wassers ersetzt werden, entsteht die Stufe II:

```
          H  H  H  H  H  H  H  H
II = H—C—C—C—C—C—C—C—C—
          |  |  |  |  |  |  |  |
          O  H  H  H  H  H  H  H
          H  2  3  4  5  6  7  8
          1
```

Indem dann in Stufe II Wasserstoff 2 und 3 durch ein O weggenommen und die freigewordenen Valenzen wieder durch die Bruchstücke des Wassers ersetzt werden, entsteht (gleichsam Orthostellung) Stufe III:

```
           H  H  H  H  H  H  H  H
III = H—C—C—C—C—C—C—C—C—
           |  |  |  |  |  |  |  |
           O  O  H  H  H  H  H  H
           H  H
           1  2  3  4  5  6  7  8
```

Indem dann in Stufe III Wasserstoff 3 und 4 durch O weggenommen und die freigewordenen Valenzen durch die Bruchstücke des Wassers ersetzt werden, entsteht Stufe IV:

```
                            a  b
          H  H  H  H  H  H  H  H
          |  |  |  |  |  |  |  |
IV = H—C—C—C—C—C—C—C—C—
          |  |  |  |  |  |  |  |
          O  O  O  H  H  H  H  H
          H  H  H  4  5  6  7  8
          1  2  3              c
```

Denken wir uns die Hydroxylirung bis zum C-Atom 5 (inclusive) vorgeschritten, so gelangen wir zu den C-Atomen 6 und 7, bei denen der Oxydationsprocess sich ändert. Die 2 H-Atome a und b am C-Atom 6 und 7 werden durch O fortgenommen, und ein zweites O-Atom verbindet sich mit dem C-Atom 6, wodurch das neugebildete Zuckermolekül durch die Aldehydgruppe abgeschlossen ist. Das C-Atom 7 verbindet sich mit O_2 zu Kohlensäure und das am C-Atom 7

stehende H-Atom c tritt zum C-Atom 8, so dass nunmehr genau derselbe Process wie eben beschrieben auf's Neue sich fortsetzen kann.

Desshalb liefert 1 Molekül Stearinsäure oder Oelsäure, weil eine Kette von 18 C-Atomen vorliegt: 2 Moleküle Traubenzucker, 2 Moleküle Kohlensäure und 1 Molekül Buttersäure, aus welcher dann ferner die β-Oxybuttersäure hervorgeht; 1 Molekül Palmitinsäure, die eine Kette von 16 C-Atomen besitzt, wird liefern 2 Moleküle Traubenzucker, 2 Moleküle Kohlensäure und 1 Molekül Essigsäure.

Ich erwarte nunmehr den Einwand, dass ich keine Berechtigung mehr hätte, die Zuckerbildung aus Aminosäuren, also aus Bestandtheilen des Eiweissmoleküles, zu leugnen. Denn nach Desamidirung der Monaminsäuren erhalten wir eine Fettsäure. Dass Desamidirung im Organismus vorkommt, folgt daraus, dass nach Baumann[1]) Tyrosin

$$\left[C_6H_4\left\{\begin{array}{l}OH\\ C_2H_3CO_2H\\ \quad\;|\\ \quad\;NH_2\end{array}\right.\right]$$

in Hydroparacumarsäure

$$\left[C_6H_4\left\{\begin{array}{l}OH\\ C_2H_4CO_2H\end{array}\right.\right]$$

und Oxyphenylessigsäure

$$\left[C_6H_4\left\{\begin{array}{l}OH\\ CH_2CO_2H\end{array}\right.\right]$$

übergeht, wobei das in der Seitenkette Alanin befindliche NH_2 gegen H umgetauscht wird. Der Vorgang ist eine Reduction. Nach den Versuchen Blendermann's[2]) liefert Tyrosin auch Oxyphenylmilchsäure oder Oxyhydroparacumarsäure:

$$\left[C_6H_4\left\{\begin{array}{l}OH\\ C_2H_3CO_2H\\ \quad\;|\\ \quad\;OH\end{array}\right.\right].$$

Hier geschieht die Desamidirung durch Hydrolyse. Hierher gehört nach Baumann auch die Oxymandelsäure:

$$\left[C_6H_4\left\{\begin{array}{l}OH\\ CHCO_2H\\ \;|\\ \;OH\end{array}\right.\right].$$

---

1) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 4 S. 304. — Berliner Ber. Bd. 12 S. 145 und Bd. 13 S. 279.

2) Blendermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 6 S. 256.

Erwähnt werden darf ferner, dass C. Neuberg und L. Langstein[1]) hungernde Kaninchen mit Alanin fütterten und dann im Harne grössere Mengen Milchsäure nachweisen konnten, die also wohl durch desamidirende Hydrolyse aus dem Alanin entstanden war. Wahrscheinlich sind diese Desamidirungen durch die Fäulnissprocesse des Darmes bedingt. Doch will ich desshalb keinen Einwand erheben. Denn auch bei der Fäulniss handelt es sich um die Wirkung lebendiger Zellsubstanz.

Auf Grund der besprochenen Vorstellungen sind nun viele Untersuchungen mit Aminosäuren angestellt, um deren im Organismus sich vollziehende Umprägung in Kohlehydrat zu beweisen. Ueberblickt man die stattliche Reihe der angestellten Versuche mit unbefangenem Auge, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass aus den Aminosäuren, welche Bestandtheile des Eiweissmoleküles sind, keine Kohlehydrate entstehen. Zunächst wären die Versuche zu beurtheilen, welche mit Leucin (Aminocapronsäure) angestellt wurden, das von Friedrich Müller, dem jetzigen Münchener Kliniker, als Zuckerbildner in erster Linie in das Auge gefasst worden ist.

Schon Rudolf Cohn[2]) verfütterte Leucin an Kaninchen und fand in allen Fällen eine sehr beträchtliche Anhäufung von Glykogen in der Leber des Thieres. Es handelt sich um Steigerungen bis zu mehr als 400 %:

Glykogengehalt der Leber	1,16	1,80			Controlthier,
„ „ „	4,60	2,3 (?)	2,1	2,8	Leucinthier.

Da sollte man doch meinen, die Zuckerbildung aus Leucin sei auf das glänzendste bewiesen. Das ist aber eine arge Täuschung. Denn unter scheinbar gleichen Lebensbedingungen schwankt der Gehalt der Leber um ein Vielfaches, wesshalb zwei Controlthiere, welche R. Cohn anwandte, nicht entfernt genügen. Dazu kommt, dass R. Cohn den Glykogengehalt des übrigen Körpers nicht bestimmt hat. Wie Athanasiu[3]) bewies, wächst auch bei der Phosphorvergiftung der Fettgehalt der Leber; aber der Fettgehalt des ganzen Körpers bleibt unverändert. R. Cohn's Versuch beweist also nichts.

1) Neuberg und Langstein, Engelmann's Arch. 1903 Suppl. S. 514.
2) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 28 S. 211—218. 1899.
3) J. Athanasiu, dieses Archiv Bd. 74 S. 511. 1899.

Dass dies sich so verhält, geht aus einer Arbeit hervor, welche Oscar Simon[1]) im Laboratorium von N. Zuntz ausgeführt hat. Er machte Kaninchen durch Vergiftung mit Strychnin glykogenfrei und fütterte sie wiederholt per Schlundsonde mit 15 –18 g Leucin. Weder in den Muskeln noch in der Leber liess sich mit der Pflüger'schen Methode Glykogen nachweisen. Friedrich Kraus[2]) hat den Versuch O. Simon's an der Katze wiederholt und bestätigt.

Einen neuen Anstoss erhielt die Frage durch die Vermuthung von Emil Fischer, dass es möglicher Weise die Aminosäuren mit einer Kette von drei Kohlenstoffatomen seien, die zu den Kohlehydraten in verwandtschaftlicher Beziehung stehen. Ein constanter Bestandtheil des Eiweissmoleküles ist nun in der That das Alanin ($CH_3 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot CO_2H$). C. Neuberg und Dr. L. Langstein[3]) unternahmen es desshalb, hungernde Kaninchen mit Alanin zu füttern.

Neuberg und Langstein berichten, dass bei ihren Versuchen am Hungerthier das „überraschende“ Resultat einer Glykogenanhäufung von 1 bis 2 g in der Leber sich herausgestellt habe. „Das Glykogen, das in den Muskeln angehäuft war, kam nicht in „Rechnung.“ Wie man sieht, ist diese „Anhäufung“ noch nicht so gross wie in dem Leucinversuch von Rudolf Cohn, bei dem „Anhäufungen“ von 2,3 bis 4,6 g erzielt wurden, und trotzdem ist dieses nach Neuberg und Langstein mehr als „überraschende“ Ergebniss durch Oscar Simon und Friedrich Kraus widerlegt. Was will denn eine Anhäufung von 1 bis 2 g Glykogen in der Leber besagen, von der man weiss, dass sie bis 19 % Glykogen enthalten kann, und dass die individuellen Schwankungen unter denselben Lebensbedingungen ganz ungeheuer gross sind. Da kann man sich nicht auf zwei Thiere stützen, weil der Zufall eine zu grosse Rolle spielt. Wie man solche Versuche in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlichen kann, ist mir ganz unbegreiflich. Dazu kommt dann, dass weder das Gewicht der Thiere noch der Leber angegeben ist. Denn die erwachsenen gebräuchlichen Kaninchen haben ein Gewicht von ungefähr 1,5 bis 4 Kilo, so dass

---

1) Oscar Simon, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35 S. 315. 1902.

2) Friedrich Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1901 Nr. 1 S. 7.

3) C. Neuberg und L. Langstein, Engelmann's Arch. 1903. Supplementband S. 514.

bei 3 % Lebergewicht die Leber ungefähr 45 bis 120 g wiegt. Wenn die Leber nur 45 g gewogen hätte, so würde sie 2,2 % bis 4,4 %, wenn sie 120 g gewogen hätte, 0,8 % Glykogen enthalten haben. Also eine Leber, die 0,8 bis 4,4 % Glykogen enthält, soll eine „Anhäufung“ von Glykogen beweisen, sogar falls die Kaninchen grosse Thiere waren, eine Leber mit 0,8 % Glykogen, obwohl man weiss, dass die Leber 20 Mal so viel Glykogen enthalten kann. Controlversuche scheinen Neuberg und Langstein überhaupt nicht gemacht zu haben, denn kein Wort ist die Rede von dem Glykogengehalt der Controlthiere. Das Glykogen des Gesammtkörpers ist auch nicht bestimmt worden. Es ist also die Mangelhaftigkeit dieses Versuches über die Maassen gross.

Friedrich Kraus, einer der eifrigsten Vertreter der Zuckerbildung aus Eiweiss, hat die Frage, ob aus Alanin im Thierkörper Glykogen entstehen kann, auf's Neue in Angriff genommen.

Zwei Gruppen Katzen wurden in gleicher Weise gefüttert; die eine Gruppe getödtet und der Glykogengehalt des ganzen Körpers bestimmt; die andere Gruppe erhielt keine Nahrung, aber Phloridzin und an einigen Tagen Alanin oder Leucin. Folgende Tabelle zeigt nach Kraus die Ergebnisse:

100 g Thier enthalten Glykogen in Gramm. Das Glykogen ist in Traubenzucker umgerechnet.

Controlthiere getödtet beim Beginn der Versuchsreihen	Versuchsthiere für die Phloretin-Hungerversuche. Angegeben sind die im Harn ausgeschiedenen Zuckermengen + dem Restglykogen		
I. 0,2637 g	I. 0,5887 g	.....	8 tägige Versuchsdauer
II. 0,3773 g	II. 1,2282 g	tägl. 5 g Alanin	6 „ „
III. 0,2414 g	III. 0,7724 g	tägl. 5 g Alanin	5 „ „
IV. 0,4900 g	IV. 0,3272 g	tägl. 1 g Leucin	5 „ „
V. 0,1985 g	V. 0,4356 g	.....	5 „ „

Wenn man die Alaninversuche (II und III) mit den übrigen vergleicht, so ergibt sich eine kleine Steigerung des Glykogengehaltes, die doch wahrscheinlich durch Zufall bedingt ist. Wäre es aber auch kein Zufall, so bleibt doch zu bedenken, dass von den Controlthieren nur das Glykogen, nicht die Gesammtmenge der Kohlehydrate bekannt ist, und dass der Zucker noch aus Glycerin oder einer anderen Quelle stammen könnte.

Beim Leucinversuch Rudolf Cohn's sind die Unterschiede noch viel grösser, und es ist doch nur Zufall:

Ohne Leucin . . .	1,16 — 1,80	Leber-
Mit Leucin . . .	4,60 — 2,3 — 2,1 — 2,8	glykogen.

Obwohl nun Friedrich Kraus[1]) noch einen Alaninversuch an einer Katze angestellt, der, wie er selbst zugibt, ein negatives Ergebniss hatte, sucht er sich über die klaren negativen Leucinversuche durch eigenthümliche Betrachtungen hinwegzuhelfen. Friedrich Kraus bespricht seinen negativ ausgefallenen Alaninversuch also: „Das Resultat war in diesem letzteren Falle jedoch ein negatives. „Ohne das verschiedene Verhalten erklären zu können (vielleicht „rührt es davon her, dass ich das active, aus Seide herstellbare „Präparat nicht verwendete), halte ich doch das in den zwei früher „erwähnten Versuchen gewonnene Ergebniss für bedeutsam."

Dass also auch wohl bei den negativen Leucinversuchen nicht die richtige Modification zur Fütterung verwandt wurde, wird von Friedrich Kraus[1]) noch in besonders eingehender Weise folgendermaassen zu begründen gesucht:

„Jedenfalls lehren Versuche, dass es, biologisch und chemisch „betrachtet, nicht widersinnig ist, die zuckerbildende Componente „des Eiweiss, sei es unter normalen oder bloss unter pathologischen „Bedingungen, auch in der Reihe derjenigen zu den Aminosäuren ge„hörigen Spaltungsproducte zu suchen, welche selbst keine Kohle„hydratnatur besitzen. Den Ergebnissen solcher Versuche wohnt „eine grössere Wahrscheinlichkeit inne, weil sie Aufschluss gewähren „können nicht bloss über eventuelle chemische Vorstufen des ge„bildeten Zuckers, sondern auch darüber, wie sich die Zellen der „Organismen angepasst haben an eine bestimmte Länge der dar„gebotenen Kohlenstoffketten, sowie an die intime Gliederung der „dem Intermediärstoffwechsel verfallenden Moleküle, z. B. an deren „Enantiomorphie. So haben sich interessante Verschiedenheiten „herausgestellt in Bezug auf die Gährungsfähigkeit der einzelnen „Monosaccharide: die Eigenschaft der raschen Vergährbarkeit kommt „bloss den Triosen, Hexosen und Nonosen zu, den Pentosen z. B. „nicht. Aber unter den vielen gegenwärtig bekannten Hexosen sind „wiederum nicht alle vergährbar, es besteht ein wichtiger Unterschied „zwischen der *d*-Glycose und *d*-Fructose und ihren optischen Anti„poden. Die Mikroorganismen wissen eben, sit venia verbo, wohl

1) Friedrich Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1904 Nr. 1 S. 8.

„zu unterscheiden zwischen enantiomorphen Configurationen. Dienen „sie uns doch auch zur Abscheidung von optisch activen Modificationen „aus racemischen solchen; Penicillium glaucum z. B. verschmäht „das Linkstartrat und vermehrt sich auf Kosten der Rechtsweinsäure. „Hinwiederum gibt es Zellen, z. B. die sekretorischen Nierenelemente „höherer Thiere, welche die racemische Form leichter ausscheiden „als jede ihrer Componenten. Wie Brion gezeigt, ist der Harn „nach Verabreichung von Traubensäure in der Regel inactiv, obwohl „die einzelnen Componenten nicht im gleichen Grade im Organismus „verschwinden. Wenn wir, immer in ähnlicher Weise stereophysio-„logisch vorgehend, die Stoffwechselversuche auch mit den Aminosäuren „bei Diabetikern fortsetzen, werden wir vielleicht weiter kommen, „als wenn wir consequent bestrebt sind, Kohlehydrat von Kohle-„hydrat herzuleiten und von nichts Anderem, wo doch der Begriff „Kohlehydrat verschiedenen Wandlungen unterworfen gewesen ist und „sein wird. Auch verliert es gerade so alles Räthselhafte, wenn zwar „Glycerin und Alanin, aber z. B. nicht Pentosen Glykogenbildner sind."

Wir erkennen hiernach, wie man sich nach Friedrich Kraus das negative Ergebniss der Leucinversuche vom Standpunkt einer höheren Warte vorzustellen hat. Das gefütterte Leucin war eben in allen Fällen nicht die richtige Art oder Configuration des Leucins. Die thierischen Zellen „wissen eben", wie Friedrich Kraus belehrend spricht, „wohl zu unterscheiden zwischen der richtigen „Configuration des Leucins und der unrichtigen, welche leider immer zufällig gefüttert worden ist. Eines nur hat Friedrich Kraus bei seinem Gedankenflug ausser Acht gelassen.

Es sollte doch durch den Beweis der Zuckerbildung aus Leucin die Zuckerbildung aus Eiweiss bewiesen werden. Also wird doch wohl im Caseïn, das 50 % Leucin enthalten soll, die richtige Configuration für die Zuckerbildung enthalten sein. Nun beweisen aber mit der grössten Sicherheit die umfassenden Fütterungsversuche von B. Schöndorff, dass bei Fröschen aus Caseïn auch nicht die Spur von Kohlehydrat im Thierkörper entsteht. Blumenthal und Wohlgemuth haben diese Thatsache bestätigt. Hier handelt es sich um Kaltblüter, was ich nicht für wesentlich halte. Aber es liegen Versuche an Warmblütern von E. Külz und Anderen vor, bei denen nach Caseïnfütterung keine Glykogenbildung nachgewiesen werden konnte. Ich[1]) habe alle systematischen Fütterungsversuche

1) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 96. S 227. 1903.

mit Eiweiss in meiner Monographie des Glykogenes auf das eingehendste bearbeitet und bewiesen, dass nirgends von einer Glykogenbildung die Rede sein konnte. In dem gefütterten Eiweiss mussten doch die echten Configurationen der Aminosäuren sein. Es ist also gewiss, die Aminosäuren erzeugen keinen Zucker.

Bemerkt mag endlich noch werden, dass Blumenthal[1]) in der Sitzung der med. Gesellschaft in Berlin bei Besprechung von Kraus' Vortrag im Hinblick auf die Versuche von Neuberg, Langstein und Kraus hervorhob, „dass hier zum ersten Male ein wirklicher „Beweis dafür vorliegt, dass aus einer Aminosäure Zucker gebildet „werden kann." Das ist derselbe Blumenthal[2]), der mit Wohlgemuth zwar nicht den ersten, aber den zweiten Beweis erbracht hat, dass aus Caseïn kein Glykogen entsteht, obwohl das Caseïn Alanin und Leucin in Masse enthält.

Die Berliner Forscher, deren Versuche ich soeben besprochen habe, gelangten zu der Vorstellung, dass die Aminosäuren desamidirt werden müssten, um in Zucker übergehen zu können, Dann würde der Zucker aus Fettsäuren entstehen. Es würde aus Leucin Capronsäure, aus Alanin Propionsäure hervorgehen. Man müsste also fragen, wie es denn mit der Zuckerbildung steht, wenn man statt Leucin die Capronsäure, statt Alanin die Propionsäure füttert. Diese und analoge Versuche sind bereits 1903 von Dr. Leo Schwarz ausgeführt.

Wenn ich aus der wichtigen Arbeit das Wesentliche, was hier in Betracht kommt, hervorhebe, so handelt es sich um den Nachweis von Stoffen, welche bei Verfütterung von Fettsäure an Diabetiker in den Harn übergehen. Es ist hierbei kaum ein Zweifel möglich, dass die Fettsäuren die Muttersubstanzen dieser Stoffe sind.

Das wichtigste Ergebniss liegt in dem Nachweise, dass die in der Nahrung der Diabetiker zugeführten Fettsäuren als „Acetonkörper" im Harn wieder erscheinen. Geelmuyden[3]) hat die zusammengehörige Gruppe der Oxybuttersäure, der Acetessigsäure und des Acetons als „Acetonkörper" zu bezeichnen vorgeschlagen. Es hat sich nun durch die Untersuchungen von Weintraud[4]), Rosen-

1) Blumenthal, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 3 S. 71. 1904.

2) F. Blumenthal und J. Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. Nr 15 S. 391. 1901.

3) Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23 S. 431. 1897.

4) Weintraud, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 34 S. 169.

feld[1]), Hirschfeld[2]) und Geelmuyden[3]) herausgestellt, dass das Erscheinen der Acetonkörper im Harn wesentlich herabgesetzt, ja beseitigt wird, wenn neben den Fettsäuren viel Kohlehydrate oder auch viel Eiweiss als Nahrung gereicht wird. Das ist die Bedingung, welche den Fettstoffwechsel herabsetzt. In Uebereinstimmung hiermit ist, dass bei Entziehung der Kohlehydrate und des Eiweisses die Fütterung von Fettsäuren sogar beim Gesunden die Ausscheidung der Acetonkörper im Harne zur Folge hat. Dies zeigt, dass die Fettsäuren die Muttersubstanz der Acetonkörper sind. Ihre reichliche Entstehung setzt voraus, dass der Stoffwechsel sich vorzugsweise auf Kosten von Fett vollzieht.

Wie durch die Untersuchungen von Leo Schwartz bewiesen worden ist, sind es wesentlich die Fettsäuren von niederem Molekulargewicht, welche als Muttersubstanzen der Acetonkörper zu betrachten sind, nämlich: Capronsäure, in hervorragender Weise die Valeriansäure und die Buttersäure; nicht die Propionsäure[4]). Die Fettsäuren von hohem Molekulargewicht, wie die Stearinsäure, Palmitinsäure, Oelsäure, wirken so schwach, dass es lange zweifelhaft war, ob sie überhaupt zu der Acetongruppe in einer Beziehung stehen. Nach den neuen Untersuchungen von Leo Schwarz scheint es aber, als ob sie doch unter Umständen einen geringen Einfluss ausüben.

Die Mechanik der Verwandlung der Fettsäure in Acetonkörper ist von dem höchsten Interesse, wesshalb ich für einen Augenblick darauf eingehe.

$$\begin{array}{c} \begin{array}{ccccccccccc} & & H & & H & & H & & O & & \\ & & | & & | & & & & \| & & \\ H & - & C & - & C & - & C & - & C & - & OH \\ & & | & & | & & | & & & & \\ & & H & & H & & H & & & & \\ & & & & \text{Buttersäure} & & & & & & \\ & & & & & & & & & & \\ & & & & & & & & & & \end{array} \end{array} + O = \begin{array}{c} \begin{array}{ccccccccccc} & & H & & H & & H & & O & & \\ & & | & & | & & | & & \| & & \\ H & - & C & - & C & - & C & - & C & - & OH \\ & & | & & | & & | & & & & \\ & & H & & | & & H & & & & \\ & & & & O & & & & & & \\ & & & & H & & & & & & \end{array} \\ \beta\text{-Oxybuttersäure.} \end{array}$$

Hier haben wir den werthvollen Beweis, dass der thierische Stoffwechsel auch ein zur aliphatischen Reihe gehöriges Alkyl hydroxyliren kann. Ich hatte ja bereits den gleichen Vorgang an

1) Rosenfeld, Centralbl. f. innere Med. 1895 Nr. 51.

2) Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 S. 176. 1895.

3) Geelmugden, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23 S. 473. 1897.

4) Leo Schwarz, a. a. O. S. 252.

einem aromatischen Kohlenwasserstoff: die Ueberführung des Phenols in Brenzkatechin erwähnt. Ich bin der Ansicht, dass die von mir angenommene Mechanik der chemischen Reaction auch hier angenommen werden darf. Dadurch ist eine festere Basis für die Vorstellung der Verwandlung der höheren Fettsäuren in Zucker gegeben.

Der Uebergang der β-Oxybuttersäure in Acetessigsäure

$$
\begin{array}{ccccccccccccccccccc}
 & & H & & H & & H & & O & & & & H & & O & & H & & O \\
 & & | & & | & & | & & \| & & & & | & & \| & & | & & \| \\
H & - & C & - & C & - & C & - & C & -OH+O= & H & - & C & - & C & - & C & - & C-OH+OH_2 \\
 & & | & & | & & | & & & & & & | & & & & | & & \\
 & & H & & O & & H & & & & & & H & & & & H & & \\
 & & & & H & & & & & & & & & & & & & &
\end{array}
$$

β-Oxybuttersäure Acetessigsäure

vollzieht sich wesentlich, wie es bei der Oxydation des Glycerins zu Glycerinketon geschieht.

Der Uebergang der Acetessigsäure in Aceton ist durch eine Abspaltung von CO_2 bedingt:

$$
\begin{array}{ccccccccccccccc}
 & & H & & O & & H & & O & & & & H & & O & & H & \\
 & & | & & \| & & | & & \| & & & & | & & \| & & | & \\
H & - & C & - & C & - & C & - & C & -OH= & H & - & C & - & C & - & C & -H+CO_2 \\
 & & | & & & & | & & & & & & | & & & & | & \\
 & & H & & & & H & & & & & & H & & & & H &
\end{array}
$$

Acetessigsäure = Aceton $+ CO_2$

Es ist ein Vorgang ganz ähnlich wie bei dem Abbau des Thyrosins im Darme: aus der Hydroparacumarsäure entsteht das Paraethylphenol, aus der Oxyphenylessigsäure das Parakresol, aus der Paraoxybenzoësäure das Phenol.

Ich habe mir nun die Protokolle von Leo Schwarz genau angesehen. Da ist nirgends die Spur einer Vermehrung des Harnzuckers nach Einnahme der genannten Fettsäuren zu bemerken.

Das Ergebniss bei Fütterung von Propionsäure an einem schweren Diabetiker war:

Beobachtungstag	Zulage	Zucker in g
I	—	98
II	100 g Oelsäure	86
III	30 g propionsaures Natron	101

Die allerdings vorhandene kleine Steigerung der Zuckerausscheidung fällt in die Breite der Beobachtungsfehler.

Nur die Acetonkörper sind also in oft sehr bedeutender Menge vermehrt und bezeugen, dass an eine Entstehung von Zucker aus den niederen Fettsäuren nicht zu denken ist.

Ich war ja schon oben zu dieser Anschauung gelangt, der zu Folge nur Kohlenstoffketten zu Zucker verarbeitet werden, die wenigstens 6 oder 7 Methylengruppen enthalten.

Meine Darstellung über die Zuckerbildung aus Fett führt uns eine chemische Reaction vor, welche, in immer nahezu derselben Weise verlaufend, die Entstehung grosser Zuckermengen aus Fett begreiflich macht. Die Hypothese der Zuckerbildung aus Eiweiss muss die Annahme zulassen, dass die allerverschiedenartigsten Atomcomplexe vom Organismus in Zucker umgeprägt werden können. Die Hypothese der Zuckerbildung aus Eiweiss steht im Widerspruch mit allen guten experimentellen Thatsachen, welche bezeugen, dass Eiweiss sich niemals im lebendigen Körper in Kohlehydrat verwandeln kann. Darum ziehe ich, wenn es erwiesen ist, dass die präformirten Kohlehydrate zur Erklärung der diabetischen Zuckerausscheidung nicht genügen, die Annahme der Zuckerbildung aus Fett unbedingt vor.

Es ist gerecht, nochmals hervorzuheben, dass Theodor Rumpf[1]) auf Grund seiner wichtigen Versuche über Phloridzindiabetes bereits die hierbei ausgeschiedenen grossen Zuckermengen aus Fett und nicht aus Eiweiss abgeleitet hat.

Einen Einwand möchte ich endlich noch besprechen, den Mancher daraus ableiten könnte, dass nach den Versuchen von Leo Schwarz die Zufuhr von Fettstoffen beim Diabetiker allerdings zu einer Oxydation und Verarbeitung derselben führt, obwohl ich oben hervorhob, dass das Nahrungsfett keine Steigerung der Oxydationsprocesse bedingt und unangegriffen bleibt. Man muss bedenken, dass die von Leo Schwarz gereichten Fettstoffe eben kein Fett sind, sondern nur Oxydations- und Spaltungsproducte wie auch das Glycerin. Wie das Glycerin sind auch diese oxydirbar, die Fette aber nicht. Es ist hierbei von grossem Gewicht, dass die höheren mit der Nahrung zugeführten Fettsäuren, die ja den Hauptbestandtheil der Fette bilden, auch beim Diabetiker sich nach Leo Schwarz kaum am Stoffwechsel betheiligen.

---

1) Dr. Hartogh und O. Schumm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45 S. 11.

Wenn sie das dennoch in geringem Grade thun, so hat man zu bedenken, dass die Nichtoxydirbarkeit des mit der Nahrung zugeführten Fettes nicht strictissimo sensu zu nehmen ist. Denn Carl Voit hat den Beweis geliefert, dass das neben Eiweiss in der Nahrung zugeführte Fett eine geringe Ersparniss an Eiweiss bedingt.

Diese Thatsache ist merkwürdig genug. Wenn das Fett im normalen Lauf des Stoffwechsels von seinen Lagerstätten durch das Blut nach den Organen abströmt, wo es weiter verarbeitet werden soll, so lässt sich denken, dass die unendlich feine Emulsion des resorbirten Nahrungsfettes den nach den Werkstätten der Verarbeitung gerichteten Fettstrom ein wenig anschwellt und so eine geringe Steigerung der Oxydation des Fettes bedingt.

Hierdurch glaube ich das besprochene Bedenken beseitigt zu haben.

Wir sind nunmehr ausreichend vorbereitet zur Widerlegung einer Begründung, welche Professor Nathan Zuntz[1]) am 6. Januar dieses Jahres in der Sitzung der Berliner medicinischen Gesellschaft für die Zuckerbildung aus Eiweiss vorgetragen hat.

N. Zuntz erinnert daran, dass der respiratorische Quotient der Kohlehydrate = 1, der des Eiweiss = 0,81, der der Fette = 0,69 sei. Folglich muss unter normalen Verhältnissen der respiratorische Quotient zwischen 0,69 und 1 liegen. N. Zuntz hat aber beim Phloridzindiabetes den respiratorischen Quotienten auf 0,69, ja, unter 0,63 sinken sehen. Das ist nur begreiflich, wenn ein Theil des eingeathmeten Sauerstoffs irgendwie verschwindet. Wäre der ausgeschiedene Zucker aus präformirtem Kohlehydrat abzuleiten, so wäre nach Zuntz nicht abzusehen, warum der respiratorische Quotient unter den niedrigsten Normalwerth, 0,69, sinkt. Dass der respiratorische Quotient unter 0,69 sinken, wenn es sich nicht um Diabetes handelt, und über 1 steigen kann, wo es sich nicht um Fettbildung aus Kohlehydrat handelt, ist gewiss. Da nun Manches dafür spricht, dass beim Diabetes eine Schwächung der Oxydationsprocesse vorliegt und diese im Thierkörper wohl so ablaufen, dass im Kohlenwasserstoff in einer ersten Phase der Wasserstoff und in einer zweiten erst der Kohlenstoff vom Sauerstoff in Beschlag genommen, aber noch nicht oxydirt wird, so können Zustände vorkommen, bei denen im Eiweiss 0 gebunden ist, wie in

1) Prof. Natan Zuntz, Berliner klin. Wochenschr. 1904 Nr. 3 S. 70.

```
  H   H   H   H   H
  |   |   |   |   |
—C—C—C—C—C—
  |   \ / \ /    |
  H    O   O     H
```

„Stellt man sich aber vor," sagt Zuntz, „dass der verschwindende Sauerstoff verbraucht wird, um aus den sauerstoffarmen Bestandtheilen des Eiweiss Zucker zu bilden, so versteht man die ungeheure Senkung des respiratorischen Quotienten." Zuntz erklärt, dass er seine Versuche noch nicht für hinlänglich beweiskräftig halte. Es ist aber ganz einleuchtend, dass der von mir dargelegte Modus der Zuckerbildung aus Fett die Senkung des respiratorischen Quotienten weit unter 0,69 auch erklärt. Die angeführte Bedeutung des von Zuntz bei Diabetes beobachteten niedrigen Werthes des respiratorischen Quotienten kann also nicht für die Zuckerbildung aus Eiweiss in Anschlag gebracht werden.

Die von mir und J. Athanasiu nachgewiesene Aufspeicherung von Sauerstoff im Körper der Frösche steht vielleicht auch zu der von mir entdeckten Thatsache in wesentlicher Beziehung, dass während des Winterschlafes das Fett fast verschwindet, während der Glykogenbestand fast unverändert bleibt, und dass nach Couvreur[1]) in der Seidenraupe zur Zeit des Verpuppens das Glykogen sich auf Kosten des Fettes vermehrt. Die übrigen von Zuntz gegen mich beigebrachten Gründe und Bezugnahmen auf die in seinem Laboratorium ausgeführten Arbeiten sind bereits in meiner Monographie des Glykogenes widerlegt und in seinem Vortrag todtgeschwiegen.

Es ist nothwendig, noch eine Betrachtung zu beurtheilen, welche Friedrich Kraus gegen die Zuckerbildung aus Fett und für die aus Eiweiss geltend zu machen sucht. Er sagt[2]): „Bei Menschen, „welche an Diabetes der schweren Form leiden, wird aber häufig „der Fettbestand des Körpers ein so geringer, dass, wenn dieselben „trotzdem bei ausschliesslicher Eiweissdiät fortgesetzt reichliche „Zuckermengen verlieren, die Annahme der Entstehung aus Eiweiss „unmittelbar eine gewisse Wahrscheinlichkeit gewinnt. Auch wir „endlich sind ja im Stande, den Werth einer ohne unser Zuthun ge„stalteten, einfach als complexe Wirklichkeit beobachteten Natur„erscheinung gegen denjenigen einer experimentellen Beweisführung

---

1) Couvreur, Compt. rend. Soc. biol. 47.

2) Friedrich Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1904 S. 8.

„abzuschätzen." Wenn jemals der vornehme Stolz des Klinikers dem Physiologen gegenüber gar nicht angebracht war, so gilt dies für die mitgetheilten Worte von Friedrich Kraus. Hätte er so viele Hunde wie ich auf ihren Fettgehalt durch Extraction mit Aether untersucht und sich nicht damit begnügt, „die als complexe Wirklichkeit sich darstellende Naturerscheinung" des Hundes auf ihren Fettgehalt mit dem überlegenen Auge des Klinikers abzuschätzen, so würde er wissen, dass zuweilen Hunde vorkommen, die ausserordentlich mager aussehen und trotzdem sehr reich an Fett sind. Vor einiger Zeit erhielten wir einen Hund, der ein wahres Bild des Jammers war und den Don Quixote an Magerkeit noch übertraf, weil überall seine Knochen hervorragten. Trotzdem waren die Muskeln so reich an Fett, dass sie eine weissliche Farbe besassen und bei der Analyse ungewöhnlich grossen Fettgehalt ergaben. Das überlegene klinische Auge von Friedrich Kraus hätte hier sicher die „complexe Wirklichkeit der Naturerscheinung" dieses Hundes doch nicht richtig beurtheilt.

Nachdem ich die Zuckerbildung aus Fett erklärt habe, bleibt mir noch einer der allerwichtigsten Punkte des thierischen Stoffwechsels zu betrachten.

Wenn man bedenkt, dass das neutrale Fett, wie es in den thierischen Geweben vorkommt, nach meinen Untersuchungen vollkommen indifferent gegen Sauerstoff ist, falls man die Wirkung von Fermenten ausschliesst, entsteht die Frage, wie es ermöglicht wird, dass das Fett sich im Organismus doch verhältnissmässig leicht oxydirt. Da liegt es dann nahe, zu denken, dass der tiefere Sinn der Verwandlung des Fettes in Zucker darin besteht, aus einer nicht oxydablen Substanz, dem Fett, eine oxydable, nämlich den Zucker, zu erzeugen. Ueber den Zucker geht der Weg zur vollen Oxydation der Fette.

Das würde mit anderen Worten besagen, dass es sich bei der thierischen Oxydation wesentlich nur um zwei Stoffe handelt: Eiweiss und Zucker. *Also jede Bedingung, welche die Oxydation des Zuckers unmöglich macht, hebt zugleich die Oxydation der Fette auf.* Daraus folgt ferner, dass, wenn durch irgend eine Störung die Oxydation des Zuckers geschwächt ist, nothwendig die Oxydation der Eiweisstoffe zunehmen muss. *Das ist wahrscheinlich eine der hervorragendsten Ursachen, dass bei den Diabetikern mit der Schwere der Krankheit die Stickstoffausscheidung zunimmt.* Sie

ist es gerade, welche die Kliniker so lange in die Irre geführt hat und sie zu dem Glauben drängte, dass der Zucker aus Eiweiss entstehe.

Es wäre jetzt gerade von ausserordentlicher Bedeutung, wenn man sicher wüsste, ob im Diabetes die Oxydation des Zuckers herabgesetzt ist. Dass Zufuhr von Kohlehydrat beim Diabetiker den respiratorischen Quotienten nicht steigert, hat vielleicht seinen Grund darin, dass der Verbrauch des Zuckers die Neubildung aus Fett veranlasst.

Dass viele, vielleicht alle Diabetesarten durch eine Ueberproduction an Zucker bedingt sind, unterliegt keinem Zweifel. Denn die nach Reizung des Vagus oder anderer Nerven eintretende Glykosurie hat diesen Grund. Der Zucker wird in diesen Fällen in so grosser Menge in das Blut ergossen, dass die Organe nicht schnell genug denselben zu oxydiren oder in Glykogen umzuprägen im Stande sind. Es könnte aber doch sein, dass die Zellen, deren Leistung in der Verarbeitung so grosser Zuckermengen zur Oxydation besteht, ermüden und in einen lähmungsartigen Zustand verfallen, so dass mit der Vermehrung der Ueberproduction eine immer grössere Schwächung der Oxydationsarbeit der Zellsubstanz sich nothwendig verknüpfte. Es werden dann diejenigen durch die Zuckerbildung aus Fett entstandenen Producte wie die Oxybuttersäure auch schwerer zu Acetessigsäure oxydirt und das Aceton als solches ausgeschieden werden. Je mehr die lebendige Zellsubstanz durch die vicariirende Oxydation schwindet, desto weniger ist die Möglichkeit zur Verarbeitung des Zuckers gegeben, so dass der allgemeine Verfall verständlich wird.

§ 7. Folgerungen für die Lehre vom Diabetes mellitus.

Ich habe oft daran gedacht, wie es kommt, dass die Zufuhr einer ungenügenden Menge von Nahrungseiweiss, wodurch ein Abschmelzen und Verbrauch lebendiger Zellsubstanz bedingt ist, sofort eine so mächtige Steigerung der Oxydation der Fette und Kohlehydrate veranlasst, dass hierdurch die Schädigung der lebendigen Zellsubstanz, die gleichbedeutend mit verminderter Leistungsfähigkeit ist, fast ganz beseitigt wird. Wenn ich hier meinem Gesetz[1]) der teleologischen Mechanik oder Selbststeuerung folge, sehe ich, dass die nothleidende Substanz sich selbst hilft. Der Sauerstoffmangel der Gewebe, sowie die übergrosse Kohlensäurespannung derselben reizen

1) E. Pflüger, dieses Arch. Bd. 15 S. 57. 1877.

„abzusel.
„Physiol·
die mit.
Hunde
untersı
„lichk·
Fettg·
würde
ordeni
Vor ·
des J
traf, ·
Musk
und !
über:
die
doch

mir
wee!

thie.
kon
Fer
das
lie:
des
Sul
Ue!

thi·
und
da:
di.



von Chirurgen und zwar von ausgezeichneten Meistern ausgeführt. Damit hängt es denn wohl zusammen, dass die Hunde öfter so sehr lange die Entfernung des Pankreas überleben. Das Allerauffallendste war mir aber, dass mehrere Fälle vorkommen, bei denen nur in den ersten Tagen nach der Exstirpation des Pankreas ein schwacher Diabetes vorhanden ist, der allmählich sehr stark abnimmt, ja vollkommen verschwindet, obwohl aus dem Versuche selbst hervorgeht, dass das Thier sehr viel zuckerbildenden Stoff enthält. Ein Hund, der das ganze Pankreas nicht mehr besitzt, ist zuckerfrei; er hat also auch normalen Zuckergehalt des Blutes. Das Thier hat also keinen Diabetes.

Ich gebe folgende Belege zuerst aus der Arbeit Lüthje's, welche von der Zuckerbildung aus Eiweiss handelt.

Versuch I. Nach der Exstirpation des Pankreas sinkt bei Nahrungsentziehung die 24stündige Zuckerausscheidung vom 29. Mai bis 22. Juni von 23,85 auf 5,2 g. Anfangsgewicht des Thieres 13 Kilo.

Versuch II bezieht sich auf Pankreasdiabetes bei Fütterung mit Pferdefleisch. Aus später anzugebenden Gründen fällt die Betrachtung der Zuckerausscheidung hier aus.

Versuch III. Nach der Exstirpation des Pankreas bei einem Hunde von 16,3 Kilo sank die 24stündige Zuckerausscheidung von 48,02 auf 12 g bei Nahrungsentziehung.

Versuch IV. Bei einem Hunde von anfänglich 6,9 Kilo sank, nachdem am 1. März das Pankreas ganz exstirpirt worden war, am 16. März, als er keine Nahrung mehr erhielt, die Zuckerausscheidung auf Null und blieb so während 5 Tagen. Dass der Hund noch zuckerbildende Stoffe in sich hatte, ergibt sich daraus, dass er vom 21. bis 25. März bei Darreichung von Nutrose (Caseïnnatron) Zucker ausschied, obwohl doch sicher aus der Nutrose im Körper kein Zucker entstehen kann.

Versuch V. Nach Exstirpation des Pankreas sinkt bei Nahrungsentziehung die 48stündige Zuckermenge von 44,6 auf 22,8 g in 12 Tagen. Nutrose bedingt eine bedeutende Steigerung der Zuckerausscheidung.

Die Arbeit, welche von der Zuckerbildung aus Glycerin handelt, liefert folgende Reihen.

Versuch I. Anfangsgewicht des Hundes 13,5 Kilo. Am 5. August Exstirpation des Pankreas. Der Hund erhält keine Nahrung. Die 24stündige Zuckerausscheidung sinkt von 17,4 g auf Null in 9 Tagen, bleibt auf Null 4 Tage, worauf in 5 Tagen wieder geringe Zuckermengen erscheinen, die in 24 Stunden 0,3 bis 1,25 g betragen.

Versuch II. Am 20. August war die Exstirpation des Pankreas, und schon nach 5 Tagen war das Thier todt. Hier war also durch die Operation eine schwere, nicht nothwendige Gefährdung des Thieres gesetzt. Dementsprechend bleibt die Zuckerausscheidung immer auf derselben Höhe.

Versuch III. Hier hat Lüthje keine tabellarische Uebersicht gegeben, obwohl der Hund dadurch interessant ist, dass er länger als 5 Wochen die Exstirpation des Pankreas überlebte, was die ausgezeichnete Operation der Chirurgen bezeugt. Der Hund erhielt keine Nahrung und wurde alsbald zuckerfrei und blieb so bis zum 35. Carenztage. Nähere Angaben fehlen.

Versuch IV. Von Prof. Küttner wird einem Hunde von 15,2 Kilo das Pankreas exstirpirt am 30. Januar. Das Thier lebte länger als bis zum 25. Februar; es ist nicht angegeben, wie lange. Hier haben wir es wieder mit einer ausgezeichnet ausgeführten Operation zu thun. In 4 Tagen sinkt nach der Exstirpation die Zuckerausscheidung von 16,0 g auf Null; dann werden Fütterungen mit Nutrose, Serum, Glycerin angeordnet, welche mächtige Zuckerausscheidungen veranlassen.

Ferner sind noch zwei ältere Versuche[1]) von Dr. Lüthje zu erwähnen, in denen er die Frage behandelt, ob nach Pankreasexstirpation die Zerstörung des Zuckers im Körper aufgehoben ist.

Versuch I. Ein Hund von 11 kg, bei dem die Totalexstirpation des Pankreas von Prof. Küttner ausgeführt worden war, erhält vom 14. April ab kein Futter mehr. Am 15. April Exstirpation des Pankreas. Die mässige 24stündige Zuckerausscheidung

---

1) Dr. Hugo Lüthje, Ist die Zerstörung des Zuckers nach Pankreasexstirpation vollständig aufgehoben? Münchner med. Wochenschr. Nr. 36. 8. Sept. 1903.

sinkt, und am 27. April ist der Harn zuckerfrei. Ein Aderlass am 28. April veranlasst am 29. April eine geringe Zuckerausscheidung (0,7 %). Am 1. und 2. Mai erhält der Hund Nutrose und scheidet an diesen beiden Tagen 8,5 g und 7,0 g Zucker aus. Am 4. Mai ist der Harn wieder zuckerfrei, und so blieb es bis zum 23. Mai, wo der Hund getödtet wurde. Die mikroskopische Untersuchung des Duodenums mit den benachbarten Peritonealblättern führte zu dem überraschenden Ergebniss, dass an einzelnen Stellen noch mikroskopische Reste gut erhaltenen Pankreasparenchyms vorhanden waren.

Desshalb wurde von Lüthje ein Versuch angestellt, bei dem nicht bloss das Pankreas, sondern auch das gesammte Duodenum herausgenommen worden ist, wodurch die vollkommene Entfernung des Pankreas gesichert war.

Versuch II. Am 11. August Totalexstirpation des Pankreas und Dünndarms. Bereits am 14. August ist kein Zucker mehr im Harn; so bleibt es bis zu dem am 17. August eintretenden Tod.

In den angeführten Versuchen macht sich die Thatsache geltend, dass die Zuckerausscheidung nach der Exstirpation beim Hungern des Thieres mehr oder weniger rasch abnimmt und dann vollkommen verschwindet. Diese Thatsache ist schon von anderen Forschern, wie z. B. Thiroloix, hervorgehoben, aber verschieden erklärt worden.

Von hervorragender Bedeutung erscheint mir, dass diese zuckerfrei gewordenen Thiere sofort wieder Zucker in grossen Mengen ausscheiden, wenn sie mit Nahrungsstoffen gefüttert werden, welche, wie die Nutrose, ganz sicher nicht als Zuckerbildner betrachtet werden dürfen, wie ich oben bewiesen habe. Ja, ein blosser Aderlass bedingt bei den zuckerfrei gewordenen Hunden das Wiedererscheinen des Zuckers im Harne auf kurze Zeit. Das pankreaslose Thier, das zuckerfrei geworden ist, besitzt also Stoffe in sich, die grosse Massen von Zucker zu liefern vermögen, und trotzdem ist das Thier zuckerfrei. Daraus muss man schliessen, dass der Zuckergehalt des Blutes ein normaler ist. Lüthje untersuchte den Zuckergehalt des Aderlassblutes bei den beiden operirten Hunden, über welche in den beiden letzten Versuchen berichtet ist. Als sie zuckerfrei waren, fand er 0,203 %, 0,097 % in dem Blut des ersten Hundes; 0,312 % im Blut des zweiten Hundes. Genau sind diese Analysen nicht und bezeugen nur, dass reducirende Substanz vorhanden ist. Die Zucker-

freiheit des Harnes bezeugt sicherer den normalen Zuckergehalt des Blutes. Da also hier ein Thier, das reichliche Zuckermengen aus sich zu liefern vermag, trotz des Verlustes des Pankreas keine Zuckerausscheidung zeigt, fehlt die Berechtigung, von dem Vorhandensein des Diabetes zu reden.

Wenn bei dem zuckerfreien Hunde im Blute Zucker vorkommt, so beweist dies nach Lüthje, dass auch nach der Totalexstirpation des Pankreas der Zuckerverbrauch im Körper nicht aufgehoben ist. Der in übergrosser Menge fortwährend gebildete Zucker wird also nach Lüthje so energisch verbraucht, dass es, wie beim Gesunden, nicht zur Glykosurie kommt. Man kann sich aber auch vorstellen, dass im Blute desshalb Zucker ist, weil keiner verbraucht und keiner neugebildet wird, ebenso, dass wenig gebildet und wenig oxydirt wird. Man kann also aus dem Vorhandensein der gewöhnlichen Zuckerwerthe im Blute keinen Schluss auf den Zuckerstoffwechsel machen. Darin irrt Lüthje.

Thatsache ist: Beim Hungern wird der pankreaslose Hund zuckerfrei, obwohl er die Fähigkeit besitzt, noch Mengen von Zucker auszuscheiden.

Wenn auch der Hund vor der Totalexstirpation länger gehungert hat, tritt sofort nach der Operation die Glykosurie auf und verschwindet bei andauerndem Hunger wieder vollständig.

Diese Thatsachen machen den Eindruck, dass die totale Exstirpation des Pankreas als Reiz wirkt. Thiroloix[1]) hat ja früher den nach Ausrottung des Pankreas auftretenden Diabetes als traumatischen Diabetes gedeutet. Nur in den ersten Tagen, wo die Reizung der Abdominalhöhle in Folge der eingreifenden Verwundungen noch in voller Kraft besteht, beobachtet man einen stärkeren Diabetes, der bald abklingt, wenn man die Unterleibshöhle vor Erregung schützt. Jede Nahrungsaufnahme bedingt eine sofortige stärkere Blutfüllung, lebhafte Bewegungen der Gedärme, mit einem Worte erneute mächtige Reizung der vielen noch nicht vernarbten Wunden. Nun hat Lüthje in manchen Versuchen ganz ungeheure Nahrungsmassen den verwundeten Verdauungswerkzeugen übergeben. So erhält im Versuch 4 der Glycerinarbeit der Hund von 12,5 Kilo als Futter bis zu 1200 ccm Serum + 360 ccm Glycerin für 24 Stunden und entleert 6900 ccm Harn, d. h. mehr

1) J. Thiroloix, Compt. rend. t. 117 p. 342.

als die Hälfte seines Körpergewichts. Das wäre so, als wenn ein Mensch von 60 Kilo in 24 Stunden mehr als 30 Liter Harn ausschiede. Dass bei solcher riesigen Misshandlung der Verdauungswerkzeuge und der ganzen Abdominalhöhle die vorhandenen zahlzeichen Wunden auf's Neue heftigst gereizt werden, kann doch Niemand bezweifeln, und diese weit ausgebreitete Erregung der sensiblen Nerven genügt vielleicht, um auf reflectorischem Wege Diabetes hervorzurufen. Er wäre vielleicht auch erschienen, wenn Lüthje statt Glycerin oder Nutrosepulver Quarzpulver gefüttert hätte.

Die wichtige Thatsache, dass nach sorgfältigtser Entfernung des ganzen Pankreas kein Diabetes vorhanden ist, wenn man für Abhaltung der Wundreizung Sorge trägt, führt zur nothwendigen Folgerung, dass die Partialexstirpation des Pankreas desshalb einen nur geringen oder keinen Diabetes erzeugte, weil die Verletzungen eine geringere Ausdehnung hatten, also auch nicht so starke und umfangreiche Reizungen bedingten.

Nach der heutigen Auffassung übt das Pankreas einen specifischen Einfluss auf den Stoffwechsel der Kohlehydrate wesentlich durch Abgabe von Säften an das durchströmende Blut aus. Die Beweisführung liegt besonders in den von Minkowski erdachten Versuchen. Pankreasstücke werden unter die Haut des Thieres geheilt oder gepfropft. Nachdem ein Theil des Pankreas exstirpirt ist, wird der übrigbleibende Theil unter die Haut gelagert und hier eingeheilt. Damit nun dieses transplantirte Stück nicht abstirbt, muss es noch mit seinen Blutgefässen und Nerven, welche durch das Mesenterium zugeführt werden, in Verbindung bleiben, also durch einen dem Mesenterium angehörigen Strang mit der Bauchhöhle zusammenhängen. Wenn der Versuch gut gelingt, hat nun das Thier einen meist bald vorübergehenden oder auch keinen Diabetes. Sobald man glaubt, dass das unter die Haut gelagerte Stück mit dieser festgewachsen ist, durchschneidet man den Mesenterialstiel und entfernt das eingepflanzte Stück des Pankreas auch, worauf Diabetes eintritt. Nun kann man sagen, dass wegen der Durchschneidung des Mesenterialstieles die in demselben verlaufenden Mesenterialnerven, die vielleicht eine besondere reflectorische Beziehung zu den zuckerbildenden Organen haben, gereizt oder irgendwie beeinflusst werden, so dass hierdurch, nicht aber durch die Entfernung des Pankreasrestes der Diabetes bedingt wäre.

Diesem Einwande ist durch Lancereaux und Thiroloix[1]) Rechnung getragen. Sie fanden in oft wiederholten Versuchen, dass das unter die Haut gepfropfte Pankreas den Diabetes verhindert, auch wenn es von seinen Nerven und Gefässen getrennt ist. Der Diabetes tritt ein, wenn das Stück Pankreas entfernt wird.

Da es nach den oben mitgetheilten Versuchen scheint, dass das Fehlen des ganzen Pankreas keineswegs nothwendig mit Diabetes verbunden ist, wird die bisherige Deutung des Transplantationsversuches zweifelhaft. Eine erneute Prüfung ist nöthig. Es muss festgestellt werden, ob nach Einheilung des transplantirten Pankreasstückes die Durchschneidung des Mesenterialstieles ohne Entfernung des Pankreas nicht auch bereits Diabetes erzeugt.

Die Art, wie Lancereaux und Thiroloix vorgehen, scheint einwandfrei zu sein.

Sie vollziehen den Versuch in drei verschiedenen Zeiten, die durch viele Tage von einander getrennt sind.

In der ersten Operation wird die isolirte Pars duodenalis vom Pankreas nach Eröffnung der Bauchhöhle in das Unterhautzellgewebe eingenäht, so aber, dass die zugehörigen Blutgefässe und Nerven erhalten bleiben. Das gepfropfte Pankreasstück hängt also noch durch einen Mesenterialstrang (pédicule vasculo-nerveux) mit dem Mesenterium der Bauchhöhle zusammen.

Zwei oder drei Wochen später wird der in der Bauchhöhle gelassene Rest des Pankreas vollständig entfernt und der Mesenterialstil, welcher aus der Bauchhöhle zum eingeheilten Pankreasstück führt, **durchschnitten.** Dieses **eingeheilte Stück bleibt** und ergiesst einen Saft durch eine nach aussen führende Fistelöffnung. Das Thier wird nicht diabetisch.

In einer dritten Sitzung wird nun das eingeheilte Pankreasstück herausgeschnitten. Glykosurie und Azoturie erscheinen nach einigen Stunden. Wieviel Zeit verfliesst zwischen der zweiten und dritten Sitzung, sagen Lancereaux und Thiroloix nicht. Wenn der Versuch etwas beweisen soll, muss doch hier auch ein Zeitraum von mehreren Tagen vorausgesetzt werden. Auch ist die Angabe, dass nach der zweiten grossen Operation keine Glykosurie erscheint, wohl nicht so streng wörtlich gemeint. Denn E. Hédon[2]), der

1) E. Hédon, Compt. rend. t. 115 p. 292. — Lancereaux et Thiroloix, Compt. rend. t. 115 p. 341 u. p. 420. Maly's Jahresbericht f. 1895. Bd. 25 S. 535.

2) E. Hédon, Compt. rend. t. 115 p. 294.

ebenso wie Lancereaux und Thiroloix diesen Versuch in 3 verschiedenen Zeiten ausführt und ebenso erst die Einheilung eines Pankreasstückes unter die Haut, dann zweitens die Entfernung des Pankreasrestes aus der Bauchhöhle bewirkt, erklärt ausdrücklich, dass nach dem zweiten Act eine Glykosurie, die er gering nennt, auftritt, weil der Harn nur 4 % Zucker enthält, was doch nicht wenig ist. Aehnliches wird auch von andern Forschern nach partieller Pankreasexstirpation gemeldet. Nach Hédon verschwindet diese „schwache" Glykosurie in wenigen Tagen. J. Thiroloix[1]) berichtet übrigens in einer späteren Arbeit selbst, dass er nach der Exstirpation des Pankreasrestes aus der Bauchhöhle, also nach der zweiten Operation, eine „leichte" Glykosurie beobachtet habe, die er durch den Eingriff der Verwundung erklärt.

Wenn man die Deutung zulässt, welche den Pfropfungsversuchen Minkowski's besonders auf Grund der sinnreichen Anordnung von Lancereaux und Thiroloix gegeben worden ist, so bleibt ein Widerspruch übrig. Nach den oben mitgetheilten älteren und besonders neueren Pankreasexstirpationen, die von Dr. Eden und Prof. Küttner ausgeführt wurden, ergibt sich, dass die in einer Sitzung vollzogene Totalexstirpation des Pankreas häufig eine nur vorübergehende, schliesslich verschwindende Glykosurie erzeugt, während bei der in Intervallen ausgeführten Pankreasausrottung erst die letzte Operation, welche den unter die Haut geheilten Pankreasrest beseitigt, dauernde starke Glykosurie bedingen soll. Diese letzte Operation wird also an einem bereits sehr heruntergekommenen, dem Tode nahen Thiere ausgeführt.

Niemand anders als J. Thiroloix[1]) selbst bringt einen hochwichtigen Versuch, welcher heute die ernstesten Bedenken gegen die bisher beliebten Deutungen erregen muss.

Am 1. Juli 1892 wurde bei einem Hunde von 16 kg der duodenale Theil des Pankreas in gewohnter Weise unter die Haut gepfropft.

25 Tage später (26. Juli) wird das ganze Pankreas aus der Abdominalhöhle entfernt und der Mesenterialstiel, welcher das Peritoneum noch mit dem verlagerten Pankreasstück verknüpft, durchschnitten. Während der darauf folgenden 21 Tage ist der Hund — abgesehen von einigen der Operation nachfolgenden Tagen — zuckerfrei. Das eingeheilte subcutane Pankreasstück secernirt in normaler

1) J. Thiroloix, Compt. rend. t. 115 p. 420.

Weise wie gewöhnlich durch das kleine Fistelloch der Haut. Alles ist bisher nach Wunsch und Erwarten verlaufen.

Da plötzlich am 18. August erscheint — **noch vor Entfernung des eingeheilten Pancreasstückes** — eine erst schwache, aber immer stärker werdende Glykosurie, so dass der Hund am 29. August, also elf Tage nach dem Beginn der Glykosurie, bereits 50 g Zucker in 24 Stunden ausscheidet. Es treten dann alle Erscheinungen des Diabetes hervor: neben der starken Glykosurie, Azoturie, Polyurie, Polyphagie, Abmagerung (4. September).

Es wurde genau untersucht, ob etwa das eingeheilte Stück Pankreas abgestorben sei. Daran war nicht zu denken. Denn das Pankreasstück hatte fortgefahren, reichlich zu secerniren. Man konnte aus der Hauttasche täglich 15 bis 20 ccm eines klaren, durchsichtigen und wie normaler Bauchspeichel reagirenden Saftes entnehmen. Die Untersuchung des eingeheilten Pankreasstückes zeigte, dass es wohl erhalten war. Nun meint Thiroloix, man müsse annehmen, dass trotzdem die innere Secretion aufgehoben war, welche sonst den Kohlehydratstoffwechsel beherrscht.

Man kann dies gewiss annehmen, aber die Thatsache, dass die in **einer** Sitzung vollzogene Ausrottung des Pankreas nicht nothwendig Diabetes erzeugt, ist damit nicht aus der Welt geschafft. Man könnte einwenden, dass diese Fälle ihre Erklärung fänden, weil das Pankreas nicht vollständig entfernt war. Dagegen spricht, dass auch bei Exstirpation des Pankreas mit dem Dünndarm kein Diabetes einzutreten braucht, obwohl in diesem Falle die Vollständigkeit der Ausrottung ganz gesichert ist. Es ist das der Versuch, den Professor Küttner angestellt und über den H. Lüthje, wie oben bereits genauer dargelegt, berichtet hat. —

Der Einwand der unvollständigen Ausrottung des Pankreas wird ausserdem dadurch hinfällig, dass so viele Beobachter die Transplantationsversuche Minkowski's bestätigt haben. Das setzt aber voraus, dass das Pankreas vollständig aus der Abdominalhöhle entfernt worden ist, oder doch, dass mikroskopische Reste nicht in Betracht kommen. Die totale Exstirpation muss also doch nicht gar so schwierig sein.

Nun sind die von Lüthje beschriebenen Versuche von zwei offenbar ausgezeichneten Chirurgen gemacht, wie aus der langen Lebensdauer der operirten Thiere hervorgeht.

Wir wollen nun also fragen, ob es nicht vielleicht noch eine andere als die bisherige Deutung des Pankreasdiabetes gibt.

Der Beweis von Lanceraux und Thiroloix liegt darin, dass das unter die Haut eingeheilte Pankreasstück die Entstehung des Diabetes auch dann noch verhindert, wenn es nicht mehr durch seine Blutgefässe nnd Nerven mit dem Mesenterialstiele und dem Peritoneum zusammenhängt. Man ist zuerst geneigt, zuzugeben, dass dieser Bedingung genügt wurde dadurch, dass die beiden Forscher den Mesenterialstiel lange vor der Entfernung des eingeheilten Pankreasstückes durchschnitten. Ist dies nun wirklich zweifellos, dass die Beziehung des eingeheilten Drüsenstückes zu den Nerven der Bauchhöhle desshalb aufgehoben ist? Ich sage: das ist nicht zweifellos. Warum?

Ungefähr drei Wochen verfliessen, nachdem der Duodenaltheil des Pankreas unter die Haut gepfropft worden ist. In dieser Zeit haben sich neue Blutgefässe gebildet, welche aus der Haut in das Parenchym der Drüse eindringen. Das Gefässnetz der Haut communicirt mit dem Gefässnetz der Drüse. So erzählt E. Hèdon[1]), dass man nach Ausbildung dieser Gefässcommunication den Mesenterialstiel unterbinden kann, ohne das Leben des eingeheilten Drüsenstückes zu schädigen. Nun ist es klar, dass nicht bloss das Drüsenstück, sondern auch sein Stiel, der nach dem Peritoneum führt, ebenso durch Blutgefässnetze mit dem benachbarten Bindegewebe der Haut in Verbindung getreten sein wird. — Mit den verbindenden Blutgefässnetzen entstehen unzweifelhaft auch neu die zugehörigen Nervennetze. Trotz der Durchschneidung des Mesenterialstieles können also nervöse Erregungen aus dem Drüsenstück durch die collateralen Bahnen der neuen Nervennetze nach denen der Abdominalhöhle gelangen. Es ist also nicht sicher, dass das unter der Haut eingeheilte Pankreastück durch Blutgefässe und Nerven mit dem Peritoneum der Bauchhöhle nicht mehr in functioneller Verbindung steht. Die Wegnahme des Pankreaspfropfes wirkt also vielleicht doch durch die mit der Nervendurchschneidung bedingte Erregung der nach dem Abdomen ziehenden Nerven.

Die wichtige Frage ist: Wie kommt es, dass die in einer Sitzung in kunstgerechter Weise vollzogene totale Exstirpation des Pankreas keinen Diabetes erzeugt, während die in verschiedenen,

---

1) E. Hédon, Compt. rend. t. 115 p. 293.

durch lange Zeiträume getrennten Sitzungen vollzogene Operation Diabetes bedingt?

Zuerst möchte ich hervorheben, dass ein Hund, der sich in mangelhaftem Ernährungszustande befindet, schon ohne Exstirpation des Pankreas an Diabetes erkrankt. Das ist der sogenannte Hungerdiabetes von Hoffmeister[1]). Dieser Forscher fand, dass ein Hund durch Nahrungsentziehung diabetisch gemacht werden kann. Er scheidet nach mässigen Gaben Stärke Zucker aus bis zu 30 % der eingeführten Stärke.

Dieser Versuch ist hochwichtig, aber von unserem Standpunkt aus nicht schwer zu verstehen. Der Hunger hat zur Folge, dass der grösste Theil des Stoffwechsels durch Fett und Kohlehydrat bestritten wird. Da aber, wie wir jetzt annehmen, das Fett nur oxydirt werden kann, nachdem es sich in Zucker verwandelt hat, folgt, dass der ganze Stoffwechsel fast nur durch Oxydation von Zucker bestritten wird. Es müssen demnach die Zellen, welche die Verarbeitung des Zuckers durch Oxydation zu bewirken haben, auf das Aeusserste angestrengt sein, so dass eine Erschöpfung und veränderte Leistungsfähigkeit derselben begreiflich erscheint. Das heisst mit anderen Worten, dass die Zuckermenge, welche zur Befriedigung aller Bedürfnisse oxydirt werden sollte, nicht mehr ganz bewältigt werden kann. Es tritt dann Zucker in das Harn über.

Weil aber das Fett, um vollständig oxydirt werden zu können, zuerst in Zucker durch besondere Zellarbeit übergeführt werden muss, führt auch diese auf das Höchste gesteigerte Arbeit zur Erschöpfung, so dass die Nachlieferung der zur Oxydation nöthigen Zuckermenge geschädigt ist.

Weil die stickstofffreien Substanzen trotz höchster Anspannung aller Kräfte also doch nicht mehr genügen, muss das Eiweiss, d. h. die lebendige Zellsubstanz, selbst geopfert oder oxydirt werden. Da sie es aber ist, welche den Zucker zur Oxydation verarbeitet, so ist es klar, dass auch hier eine Schwächung der Leistung nothwendig eintreten muss aus zwei Gründen: wegen abnehmender Arbeitskraft der ermüdeten Zellsubstanz und wegen Verringerung ihrer leistungsfähigen Masse.

Ist das Thier durch Hunger einmal bis zu diesem herabgekommenen Zustande gelangt, so genügt natürlich eine kleine

1) Naunyn, Diabetes mellitus S. 37.

Steigerung der für die Oxydation des Zuckers nöthigen Arbeit — durch Zufuhr von wenig Zucker in der Nahrung —, um durch Uebergang desselben in den Harn zu bezeugen, dass er nicht mehr oxydirt werden konnte. Wie man sieht, genügt ein stark heruntergekommener Ernährungszustand eines Thieres, um Diabetes oder doch eine dem Diabetes angenäherte Form der Stoffwechselstörung durch geringfügige Veranlassungen hervorzubringen. Es ist hierzu keine Exstirpation des Pankreas nöthig.

Wie steht es nun mit einem Thier, dem das Pankreas ganz oder partiell exstipirt wurde, vorausgesetzt zuerst, dass es keine Nahrung erhält? Es ist klar, dass sich der durch die Wundreizung gesetzte traumatische Diabetes addirt zu dem durch den Hunger bereits vorhandenen. Solange das Thier noch bei gutem Ernährungszustande ist, gelingt es ihm, sobald nach einigen Tagen die Wundreizung nachgelassen hat, die reflectorisch erregten grossen Zuckermengen so weit zu oxydiren, dass kein Zucker mehr in den Harn übertritt. Je länger aber dieser Zustand dauert, desto eher muss der Hungerdiabetes in verstärktem Maasse sich geltend machen. Thiroloix beobachtete ja sein Eintreten erst einige Wochen nach partieller Exstirpation des Pankreas. Wenn also nach vor längerer Zeit ausgeführter partieller Exstirpation an dem bereits stark herabgekommenen Thier ein neuer Eingriff gemacht wird, so genügt dieser vielleicht, um den Diabetes deutlich hervortreten zu lassen.

Wie steht es nun, wenn ein Thier nicht hungert, sondern nach Exstirpation des Pankreas gefüttert wird? Die dann eintretende Verdauung und Resorption bedingt eine erhöhte Blutfülle, Steigerung der Arbeit aller Zellen der Verdauungswerkzeuge, vor Allem stärkere peristaltische Bewegungen. Das sind alles Bedingungen, welche die zahlreichen in der Bauchhöhle vorhandenen Wunden auf das Heftigste reizen und durch Reflex die Zuckerbildung steigern. Der mit der Nahrungszufuhr verbundene Vortheil wird so compensirt. — Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass bei Wegfall des Pankreas die Verdauungsprocesse erheblich geschädigt sind. Die Fette, denen ein so hoher Kraftwerth innewohnt, gehen zum grossen Teil durch den Koth verloren.

Ich hatte Gelegenheit, die Faeces eines Mannes zu untersuchen, der nach der durch Professor Jores ausgeführten Section an secundärem Pankreas-Carcinom litt. Der Koth schwamm auf dem Wasser. Die festen Bestandtheile waren zur Hälfte in Aether lös-

lich und bestanden zu ungefähr gleichen Theilen aus fetten Säuren und Neutralfett. Im Harn war niemals Zucker nachzuweisen. Auch die physiologischen Thierversuche bezeugen, dass nach Wegfall des Bauchspeichels die Resorption der Fette auf das Tiefste geschädigt ist.

Da das Pankreas sehr stark bei der Verdauung der Kohlehydrate und nach allgemeiner Ansicht doch auch der Eiweisstoffe betheiligt ist, so liegt es auf der Hand, dass ein Thier, dem das Pankreas genommen ist, nach mehreren Wochen in einem Zustand starken Verfalles sich befinden muss. Es werden für die Oxydation des Zuckers die höchsten Ansprüche gemacht, und die den Zucker verarbeitenden Organe sind durch Ueberanstrengung erschöpft.

Ich wollte durch diese Erörterungen nur gezeigt haben, dass die Ursache des Pankreasdiabetes keineswegs mit Sicherheit aufgeklärt ist, sondern erneuter Arbeit bedarf. Vor allen Dingen muss festgestellt werden:

1. **Totale Exstirpation** des Pankreas, welche in einer Sitzung an einem in bestem Ernährungszustande befindlichen Thiere von der geübten Hand eines guten Chirurgen in schonendster Weise ausgeführt wird, hat wirklich keinen Diabetes zur Folge.

2. In beweisender Form ausgeführte Wiederholung des Seegen'schen, von J. Weiss[1]) bestätigten Versuches: Zuckerbildung durch Digestion von Leberbrei mit Fett und Fettsäuren.

3. Herstellung solcher Bedingungen bei diabetischen Hunden, dass die grossen ausgeschiedenen Zuckermengen aus präformirtem Kohlehydrat nicht ableitbar sind.

1) J. Weiss. Ueber die Bildung von Zucker aus Fett im Thierkörper. Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 24 S. 542. 1898.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Ueber die Frage: Präexistenztheorie oder Alterationstheorie des Muskelstromes.

Von

J. Bernstein und **A. Tschermak.**

(Mit 8 Textfiguren, 1 Fahnentabelle und Tafel I und II.)

I. Vorbemerkungen.

(Von J. Bernstein.)

Die Entscheidung zwischen einer Präexistenztheorie und einer Alterationstheorie des Muskelstromes suchte L. Hermann mit Hilfe eines Fallrheotoms herbeizuführen[1]). In der ersten Reihe der Versuche wurde die Sehnenausbreitung des M. gastrocnemius durch eine am Fallkörper angebrachte Fischhaut schnell abgestreift, in der zweiten Reihe wurde eine Stelle des M. sartorius oder des Semimembranosus oder Gracilis von dem Fallkörper zerquetscht. Unmittelbar darauf wurde mit kurzer Schliessungszeit des Rheotoms der Kreis des Muskels zum Galvanometer geschlossen (Versuch A) und die erfolgende Ablenkung mit derjenigen verglichen, welche nachher vom bestehenden Längsquerschnittstrome bei derselben Schliessungszeit erhalten wurde (Versuch B).

Hermann deutet seine Versuche dahin, dass der Strom zwar vom ersten Moment der Verletzung des Muskels ohne nachweisbare Latenz beginnt, aber erst langsam in einer nach oben concaven Curve ansteigt, um dann in einer nach oben convexen Curve zum Maximum anzuwachsen. Die reducirte „Entwicklungszeit“ des Muskelstromes bis zum Wendepunkte dieser Curve gibt er zu $^1/_{400}$ Sec. an; die wirkliche Dauer des Entwicklungsvorganges sei aber grösser anzu-

1) Dieses Archiv Bd. 15 S. 191. 1877 und L. Hermann's Handbuch der Physiol. Bd. 1 (1) S. 237. 1879.

nehmen. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche habe ich bereits den Einwand erhoben[1]), dass bei der Zerquetschung einer Muskelstelle eine Zeit vergehen muss, bis diese Stelle selbst ihre elektromotorische Wirksamkeit verloren hat. Denn nimmt man eine Präexistenz der Spannungen an den Längsschnitten des Muskels an, so halten sich diese am unverletzten Muskel das Gleichgewicht. In dem Momente des Schlages wird aber diese Spannung nicht momentan verschwinden, sondern erst nachdem die getroffene Muskelsubstanz in Folge des Schlages abgestorben ist. Der Hermann'sche Versuch misst also im günstigsten Falle die Zeit des Absterbens nach dem Schlage, aber entscheidet nicht über das Vorhandensein einer präexistenten Spannung. Die Versuche der ersten Reihe am Gastrocnemius sind wegen des von Hermann selbst aufgeworfenen Bedenkens nicht streng beweisend, weil sich die negative Schwankung bei der Kürze der Faser sehr schnell nach der Abstreifung eingestellt haben kann. Dieses Bedenken wird auch durch die theoretischen Betrachtungen von Hermann nicht ganz gehoben. Dazu kommt aber, dass der durch Abstreifung der Sehnenhaut entwickelte Strom bei Ableitung von Achillessehne und Knieende im Wesentlichen ein Neigungsstrom des schrägen Querschnitts sein wird, und dass dieser durch fortschreitendes Absterben der Faserenden sich sehr wohl verstärken kann, da die Fischhaut doch nur einen Theil der ausgebreiteten Sehnenhaut abstreifen kann. Zu bedenken ist ferner, dass dieser Neigungsstrom sofort eine negative Schwankung erfahren muss, bevor noch die Reizwelle die oberen Faserenden erreicht hat. Wie aber dieser Vorgang sich in Wirklichkeit gestaltet, und welchen Einfluss er auf den Stromanstieg haben würde, ist schwer zu übersehen. Ausserdem fiel in den meisten Versuchen ein Theil der Streifzeit noch in die Schliessungszeit des Stromes, so dass ein Theil des Stromes durch die berührende Fischhaut abgeleitet wurde. Ob dann bei der Wiederholung (Versuch B) die Fischhaut den Muskel ebenso berührte, ist sehr fraglich.

Dazu kommen aber noch Bedenken anderer Art gegen die Zuverlässigkeit der von Hermann angewendeten Methode. Es handelte sich überhaupt in diesen Versuchen um geringe Unterschiede kleiner Ausschläge an der Bussole. In sechs Versuchen am Gastrocnemius

1) Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Universität Halle Bd. 1 S. 56 ff. 1888.

schwanken diese Differenzen zwischen 1¼—2 Skt., in vier Kälteversuchen an diesem Muskel zwischen 1—4 Skt., in den sechs Quetschversuchen nur zwischen ½, ¾—1¾ Skt. Man bedenke nun, dass man an jedem Muskel den Versuch A nur ein Mal ausführen kann, dass man also zwei so gewonnene Werthe schlecht mit einander vergleichen kann. Was wollen also da eine Anzahl Versuche besagen, in denen die Differenz der Ausschläge von A und B meist nur 1 bis 1½ Skalentheile betrug? Ausserdem gebe ich zu bedenken, dass bei der Durchquetschung des Muskels durch den Schlag des Fallkörpers nicht nur der gequetschte Muskel, sondern auch das unter ihm liegende ableitende Stück des mit Kochsalzlösung getränkten Waschleders comprimirt wird, wodurch sich der Widerstand vorübergehend vermehren muss. Ob diese Vermehrung gegenüber den übrigen Widerständen in Betracht kommt, ist nicht besonders erörtert, es sei denn, dass die Bemerkung S. 222 loc. cit. darauf hindeutet, nach welcher Hermann auch in dem Versuch B den Aufsatz *y* zuweilen auf die Platte *r* aufschlagen liess, um den Einfluss der Erschütterung bei Versuch A zu eliminiren. In zwei von diesen vier Versuchen ist auch die Ablenkung bei B mit Auffall etwas kleiner als ohne denselben. Ungünstig musste es für die Grösse der Ablenkungen sein, dass unter den ganzen Muskel ein Kochsalzlederstück gelegt wurde, das einen Theil des Stromes abblendete, weil sonst ein Stück des Muskels bei der Quetschung ausgestanzt wurde (S. 221).

Abgesehen von solchen Bedenken, zweifle ich keineswegs an der objectiven Genauigkeit der Beobachtung. Im besten Falle kann ich aber nur zugeben, dass Hermann in diesem Versuchen die Absterbezeit der Muskelsubstanz bei der Quetschung gemessen hat. Diese Zeit ist keineswegs gleichbedeutend mit der Entwicklungszeit des Längsquerschnittstromes, wenn man nicht schon von vorn herein von der Alterationstheorie ausgeht. Nach der du Bois'schen Molekulartheorie bedeutete sie die Zeit, in der die Molekeln ihre Kraft verlieren. Nach der von mir entwickelten „Membrantheorie" [1]) bedeutet sie nunmehr die Zeit, in welcher die protoplasmatische Membran ihre Impermeabilität für die negativen Ionen des Faserinhaltes einbüsst.

---

1) Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme I. Dieses Archiv Bd. 92 S. 521, s. S. 542. 1902.

Aus Alledem folgt, dass neue Versuche über den Gegenstand angestellt werden mussten, und dass dabei der von mir gestellten Anforderung Genüge geleistet werden musste, nach welcher ein reiner Querschnitt anzulegen ist, der im Momente der Anlegung auch abgeleitet wird. Diese Aufgabe haben wir, wie in Folgendem beschrieben werden wird, in Versuchen gelöst, die wir Ende 1900 begonnen haben. Inzwischen erschien die Untersuchung von S. Garten[1]), welche sich neben Anderem auch mit diesem Gegenstande beschäftigte. Garten ging offenbar auch stillschweigend, ohne die von mir gegen die Hermann'schen Versuche gemachten Einwände und die von mir gestellte Forderung einer reinen Querschnittsanlegung zu erwähnen, von der Nothwendigkeit dieser Forderung aus. Dass nunmehr bei der Anstellung solcher Versuche an die Stelle des Rheotoms mit Galvanometer das Capillarelektrometer zu treten habe, war eine von vorn herein gegebene Bedingung, da die Elektrometercurve den ganzen Verlauf der Stromentstehung ermitteln lässt. Garten hat aber meiner Ansicht nach die Forderung einer reinen Querschnittsableitung ebensowenig erfüllt wie Hermann. Er construirte eine Vorrichtung, in welcher der Muskel (M. sartorius) über einen Paraffinblock gespannt war, durch den hindurch ein Waschlederstreifen zu einer Elektrode ableitete. Der Muskel wurde durch die Elfenbeinschneide eines besonderen Schleuderapparates so quer angeschnitten, dass er durch eine darunter liegende Faserschicht noch im Zusammenhang blieb (s. Fig. S. 340 bezw. 12 d. S.-A. loc. cit.). Von dieser Stelle und einer andern Stelle des Längsschnittes wurde der Muskel abgeleitet. Man sieht aus der Figur (loc. cit.), dass der Muskel an der getroffenen Stelle klafft und sich daselbst in Folge der Anspannung ein schräger Querschnitt bildet.

Diese Methode gibt nun zu folgenden Einwendungen Veranlassung. Erstens wird nicht der angelegte Querschnitt selbst, sondern die darunter gelegene „unverletzte" Schicht des Muskels abgeleitet. Es gelangt also vom Querschnitt aus nur ein Zweigstrom in das Elektrometer. Dieser Strom kann aber, wenn die unter dem Schnitt gelegenen Fasern in grösserer Zahl in Folge des mechanischen Insultes absterben, was sehr wahrscheinlich ist, sehr schnell an Stärke zunehmen. Zweitens, die Bildung des schrägen Querschnittes an der

1) Ueber rhythmische elektrische Vorgänge im quergestreiften Skelettmuskel. Abhandl. d. sächs. Gesellsch. d. Wissensch., math.-phys. Cl. Bd. 26 Nr. 5. 1901.

Schnittstelle erzeugt einen Neigungsstrom, dessen Stärke mit der elastischen Zusammenziehung der durchschnittenen Fasern anwächst.

Diese Momente können dazu beitragen, ein Ansteigen des Muskelstromes innerhalb einer gewissen messbaren Zeit vorzutäuschen.

Garten meint nun in seinen Versuchen die von Hermann angegebene Entwicklungszeit des Muskelstroms von 0,0025″ bestätigt zu haben, obgleich Hermann diese Zeit nur auf das bis zum Wendepunkte der aufsteigenden Stromcurve reichende Intervall bezieht. Nach Hermann wäre aber eine grössere Zeit bis zum Maximum der Stromcurve zu erwarten gewesen.

II. Die Versuchsmethode.

Die Lösung des gestellten Problems ist eine höchst einfache. Ein Metallmesser kann man freilich zur Anlegung nicht verwenden, da es in Berührung mit dem Muskel Ströme erzeugt; aber was hindert uns, dazu einen scharfen Schneidezahn oder — besser — einen solchen aus Knochenmasse zu gebrauchen?

In Figur 1 ist unsere Anordnung des Versuchs wiedergegeben. An dem einen Ende eines zweiarmigen Metallhebelchens *hh* ist ein scharfer Knochenzahn *Z*, durch Glas isolirt, befestigt. Derselbe ist vorher mit Wasser, Alkohol und Aether gut ausgekocht und wird dann mit physiologischer Kochsalzlösung imbibirt. Wir überzeugten uns durch Vorversuche, dass die Knochenmasse in diesem Zustande den Strom ebensogut ohne merkliche innere Polarisation leitet wie eine Thonelektrode. Der Zahn wird bei nahezu äquilibrirtem Hebel mit schwachem Druck mit der Schneide auf den Muskel *mm* (M. sartorius) aufgesetzt und durch einen Streifen Baumwollfäden zu einer unpolarisirbaren Elektrode abgeleitet. Ebenso wird durch einen Baumwollstreifen eine andere Längsschnittstelle des Muskels abgeleitet. Der Muskel liegt auf einer Korkplatte *K*. Oberhalb des Zahnes befindet sich das Gewicht *F* eines Fallapparates, das durch einen Elektromagneten *M* gehalten wird und im gegebenen Moment auf den Zahn fällt. Die Breite des Zahnes ist ungefähr gleich der eines mittleren M. sartorius von 6 mm. Der Zahn durchschneidet den Sartorius in allen Fällen so, dass nur wenige Fäden des Perimysiums zu beiden Seiten des Muskels den Zusammenhang der Stücke herstellen.

Nach der Durchschneidung liegt der Zahn dem Querschnitt des Muskels tadellos an. Es kann nicht eingewendet werden, dass der Durchschneidung eine Quetschung voranginge; allerdings hat der Zahn nicht die Schärfe eines Metallmessers, aber das kommt hier gar nicht in Betracht, wenn nur eine wirkliche Durchschneidung stattfindet. Das lehrt auch der Erfolg der Versuche. Der Muskel wird schlaff, mässig gerade gestreckt ohne Befestigung auf die Korkplatte gelegt, damit er sich bei der Zuckung nicht vom Zahn abhebt. Aber auch wenn eine geringe Abhebung stattfinden würde,

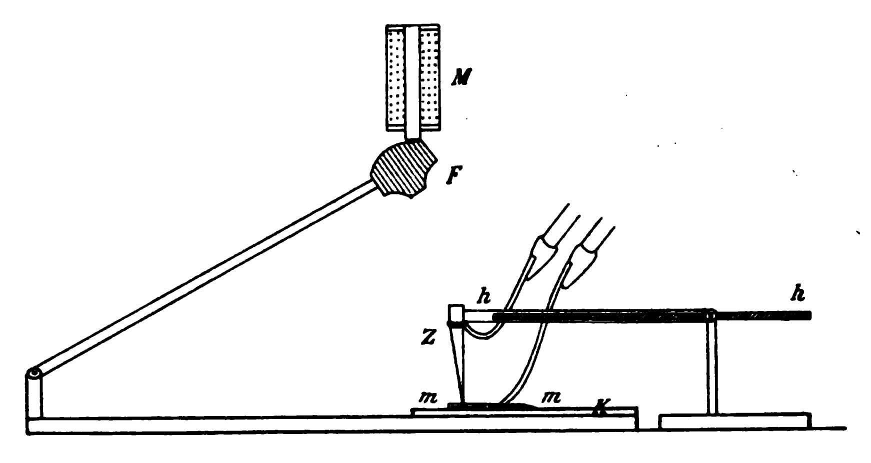


Fig. 1.

würde sie erst lange nach den zu beobachtenden elektrischen Vorgängen beginnen, und ausserdem würde sich die Lücke mit hinreichend vorhandener Flüssigkeit momentan ausfüllen.

Die übrigen Vorrichtungen für die photographische Aufnahme der Elektrometercurve zu beschreiben, erscheint unnöthig, da sie allgemein bekannt sind. Wegen unserer besonderen Einrichtungen verweisen wir auf die Beschreibung derselben in unserer früheren Arbeit [1]). Wir heben nur hervor, dass wir stets die Rückbewegung des Quecksilbermeniscus (als Kathode) benutzen, dass wir ferner mit einem rotirenden Spiegel das Spaltbild über die photographische Platte der Camera sich fortbewegen lassen, und dass wir auf der

1) Ueber die Beziehung der negativen Schwankung des Muskelstromes zur Arbeitsleistung des Muskels. Dieses Archiv Bd. 89 S. 289. 1902.

Platte die Zeitordinaten mit Hilfe einer dem Spalt parallelen, elektromagnetisch schwingenden Feder aufzeichnen, was einfacher und sicherer ist als der von Garten hiezu angewendete Episkotister, zu dessen Bewegung eine absolut gleichmässige Rotation erforderlich ist.

Die Auslösung des Fallhammers geschah nach Ausprobiren kurz vor der Curvenzeichnung durch Oeffnung einer Wippe von Seiten eines Hebels, der an der rotirenden Axe des Spiegels angebracht war.

Wir hielten es für unnöthig, den Moment der Durchschneidung photographisch mit aufzuzeichnen; denn man kann es nun nach den Versuchen von Hermann und denen von Garten als ganz sicher betrachten, dass es für die Entstehung des Muskelstromes kein Latenzstadium gibt. Der Beginn der Curve ist also eo ipso der Moment der Durchschneidung.

Was die Ausmessung[1]) der Curven anbetrifft, so ist von der Methode der Tangentenanlegung kein Gebrauch gemacht worden. Die Anlegung der Tangente an eine Curve ist, namentlich im Beginne einer steil ansteigenden Curve, mit grosser Unsicherheit behaftet. Wir zogen es vor, die benachbarten Ordinaten zu messen. Bei einer im Beginn convex steil ansteigenden Curve, wie sie hier vorlag, wird der Differentialquotient immer grösser sein, als sich aus der Differenz benachbarter Ordinaten ergibt. Dieser Messfehler spricht a fortiori für unsere Resultate.

III. Ergebnisse der Versuche.

Material, Messung und Berechnung. Mit der im Vorstehenden geschilderten Anordnung wurden in den Jahren 1900 bis 1902 zahlreiche Versuche (40) angestellt, zu welchen ausschliesslich Sartorien grösserer Esculenten, meist curaresirt, mitunter unvergiftet, bei Zimmertemperatur in Verwendung kamen. Nebenbei wurden auch analoge Durchschneidungsversuche an den Nervi ischiadici, sowie an Sartorien Reizungen durch einen zweiten Schnitt bei Ableitung des Längsquerschnittsstromes vorgenommen; doch beschränken wir uns zunächst auf die Mittheilung der erstgenannten Versuchsreihe.

---

1) Die Messung der Curven ist ausschliesslich von A. Tschermak ausgeführt worden. Bernstein.

In jedem Einzelversuche nahmen wir zuerst die Elektrometercurve bei Durchschneidung auf. Zuvor noch wurde, nach Anlegen der Elektroden an den Muskel, auf Bestehen einer Potentialdifferenz zwischen den beiden Ableitungsstellen geprüft; zutreffenden Falls verlagerten wir die Elektroden solange, bis sich keine solche mehr oder wenigstens nur eine solche von geringem Betrage ergab. Die Schnittstelle lag meist zwischen dem dritten und vierten Viertel der Muskellänge, bald nach dem centralen, bald nach dem peripheren Ende zu. Nach einer Pause von zwei (bis einer) Minuten geschah die Registrirung der Curve des Muskelstroms, welche jedes Mal als Aichcurve zur Berechnung der erstgenannten Curve (für Durchschneidung) verwendet wurde. — In einer Reihe von Versuchen (9, siehe Vers. A_1 und A_2, C_1 und C_2 auf der Tabelle im Anhang) unterwarfen wir denselben Muskel, an dem bereits eine Durchschneidung ausgeführt und die zugehörige Aichungscurve aufgenommen war, einer zweiten Durchschneidung und liessen die Aufnahme einer besonderen Aichungscurve folgen. Zuvor wurde die Schneideelektrode an die Seilelektrode herangerückt, bis sich völlig oder nahezu stromlose Ableitung ergab. Dabei verkleinerte sich die Elektrodenstrecke von ca. 10—20 mm auf 1—3 mm.

Von den genannten Versuchen (40) wurden zur genauen Messung und Berechnung 13 (durchwegs curarisirte Sartorien betreffend) ausgewählt, über welche die Tabelle im Anhang eingehend berichtet. Die Detailmessung innerhalb zweier lothrechter Zeitmarken (ca. 2,0 mm entsprechend 0,0005″) geschah auf den photographischen Platten mittelst eines sehr feinen Stangenzirkels. Speciell wurden die Zeitabscissen für die Schnittpunkte der Curve mit den Ordinatentheilungsstrichen (Abstand 1,6 mm) ermittelt; dadurch erklärt sich die wechselnde Grösse des Intervalls je zweier Messungsstellen auf der Tabelle. Nicht wenige der Curven wurden zur Controle wiederholt in grösseren Zeiträumen durchgemessen; der Berechnung legten wir im Allgemeinen die daraus erhaltenen Mittelwerthe zu Grunde. Um uns mit der zuverlässigeren, einfachen Ablesung der Werthe an den Zeitmarken begnügen zu dürfen, hätten wir eine feinere Theilung, speciell grössere Lichtstärke, raschere Zeitschreibung, grössere Wanderungsgeschwindigkeit des Bildes auf der Platte, nöthig gehabt. Leider fehlte uns jedoch eine Stromquelle von genügender Stärke; wir benutzten meist Sonnenlicht. Die Berechnung wurde nach

den von Burch[1]) und Einthoven[2]) angegebenen Formeln ausgeführt[3]).

Nach dem früher Gesagten können wir zwar den absoluten Zahlenwerthen der Ordinaten in unseren Versuchen keine sonderliche Bedeutung beilegen. Auch wird bei gewissen Unregelmässigkeiten, welche manche der berechneten Curven aufweisen, in erster Linie an Mängel der Ausmessung zu denken sein. Im qualitativen Ergebniss stimmen unsere Versuche jedoch derart überein, dass wir an seiner Zuverlässigkeit nicht zweifeln können.

Uebersicht der Resultate. — Die 13 berechneten Durchschneidungsversuche stimmen darin überein, dass vom ersten Messpunkte ab, welcher in sechs Versuchen nur 0,156 bis 0,385 σ (σ = Tausendstel Secunden) vom Ursprung der Curve abliegt, kein Ansteigen, sondern ein Abfallen der Curve zu beobachten ist. Das Maximum des Stromes ist also in höchstens drei Zehntausendstel Secunden erreicht. Auf ein gleiches Resultat weisen die übrigen Versuche (27) hin, welche sich allerdings zu einer systematischen Ausmessung weniger oder nicht eignen. Die Auswahl der genannten 13 geschah vom rein technischen Gesichtspunkte aus

1) Proceed. of the Roy. Soc. vol. 48 p. 89 und Philos. Trans. of the Roy. Soc. vol. 183 A p. 81. 1892. — Ferner Proceed. of the Roy. Soc. vol. 59 Nr. 353 p. 18. 1896, und vol. 60 Nr. 364 p. 329. 1897. — Ferner: The capillary electrometer in theory and practice. Repr. from the Electrician. London 1896. — Vgl. auch L. Hermann, Das Capillar-Elektrometer und die Actionsströme des Muskels. Dieses Archiv Bd. 63 S. 440. 1896.

2) Lippmann's Capillarelektrometer zur Messung schnell wechselnder Potentialunterschiede. Dieses Archiv Bd. 56 S. 528. 1894 (s. auch Centralbl. f. Physiol. Bd. 9 Nr. 7 S. 277. 1895) und Beitrag zur Theorie des Capillarelektrometers. Dieses Archiv Bd. 79 S. 1. 1900.

3) Unsere Curven gestatten keine einfache geometrische Reduction — wie sie S. Garten (Ueber ein einfaches Verfahren zur Ausmessung der Capillarelektrometer-Curven. Dieses Archiv Bd. 89 S. 613. 1902.) angegeben hat —, da die Wanderungsgeschwindigkeit des Bildes auf der Platte, d. h. der Gang des Kymographion, dessen Axe den Spiegel trug, nicht ganz gleichmässig war. (Auf das jeweilige Verhalten der entscheidenden beiden ersten Intervalle [à 1/200″] beziehen sich die Bemerkungen im letzten Stabe der Tabelle.) — Die Registrirvorrichtungen S. Garten's*) und Einthoven's**) sind den unsrigen an Eleganz allerdings überlegen, doch halten wir die unsrigen für ebenso zuverlässig.

*) l. c. speciell S. 334—338 (6—10 d. S.-A.).

**) Eine Vorrichtung zum Registriren der Ausschläge des Lippmann'schen Capillarelektrometers. Dieses Archiv Bd. 79 S. 26. 1900.

und ohne jede Voreingenommenheit, vor der Ausführung der Messungen.

Ueber das Verhalten des Durchschneidungsstromes innerhalb des Intervalls vor dem ersten Messpunkte (beispielsweise in Vers. C_2 0,156, in Vers. 15 0,294, in Vers. 23 0,330, in Vers. A_2 0,333, in Vers. A_1 und Vers. 17 0,385 Tausendstel Secunden, in den übrigen Versuchen 0,455 bis 1,330) können wir keine streng erweisliche Aussage machen. Bei dem schwierigen und unsicheren Versuche, noch innerhalb dieses Intervalls Tangenten an einzelne Punkte der Curve zu legen, will es uns jedoch scheinen, dass die steilste Tangente an den Ursprung zu liegen käme. Dies würde darauf hinweisen, dass der Strom bereits bei der Durchschneidung in maximaler Stärke zu Tage tritt und alsbald absinkt. Immerhin könnte während der Dauer der Durchschneidung, welche in unseren Versuchen auf etwa 0,0016″ zu veranschlagen ist, die fortschreitende Berührung der Schneideelektrode mit Zellquerschnitten von eventuell etwas verschiedenem Potential (die blosse Anzahl derselben ist für das Kraft messende Instrument ohne Bedeutung), ferner die dabei eintretende successive Widerstandsänderung im Elektrometerkreise[1]) unter Umständen ein scheinbares Ansteigen des Stromes während des Anfangsintervalles vortäuschen. Jedoch muss die definitive Entscheidung über das Verhalten des Stromes im Anfangsintervall von 0,156 bis 0,385 σ (Mittel 0,313 σ) weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Nach dem Absinken zwischem dem ersten und dem zweiten Messpunkte zeigen die berechneten Curven ein verschiedenes Verhalten. In 7 von 13 Beobachtungen wird der anfangs rasche Abfall definitiv (Vers. 25, 26, wohl auch C_1) oder zunächst (Vers. 15, 17, 22, 23) ein langsamerer. Ein analoges Verhalten ist in Vers. A_2 und Vers. 18a durch das fast völlige Gleichbleiben der Ordinate zwischen dem zweiten und dritten Messpunkt angedeutet. Hieran schliessen sich Vers. B und C_2, in denen bereits zwischen dem zweiten und dritten Messpunkt die gleich zu besprechende „Störung“ der Curve durch die negative Schwankung eintritt. Demnach lässt sich aus der überwiegenden Mehrzahl unserer Versuche (11 unter

1) Vgl.: Einthoven, Ueber den Einfluss des Leitungswiderstandes auf die Geschwindigkeit der Quecksilberbewegung im Capillarelektrometer. Dieses Archiv Bd. 60 S. 91. 1895.

13, — in den zwei übrigen ist vermuthlich bloss die Zahl der Messpunkte ungenügend) ein anfangs rascheres, dann langsameres Absinken des Durchschneidungsstromes (vom ersten Messpunkte ab) erschliessen.

In allen Versuchen tritt nach einer gewissen Zeit eine sehr erhebliche Störung des Curvenverlaufes ein, welche sich in einer thalförmigen Depression zu erkennen gibt und meist deutliche Wellen von einem anfangs geringeren, dann etwas wachsenden Gipfelabstand und von abnehmender Höhe aufweist. Es ist dies die negative Schwankung des Durchschneidungsstromes, welche von der durch den Schnitt gereizten Muskelstelle her bis an die zweite abgeleitete Stelle fortgeschritten ist[1]). Die Fortpflanzungsgeschwindigkeit wurde in allen Versuchen aus dem Weg (Elektrodenstrecke) und der Zeit bis zum merklichen Beginn der negativen Schwankung berechnet. Diese Bestimmung, welche schon wegen des unscharfen Anfangs der Störung ungenau ist, ergab Werthe, welche mit der bekannten Grösse für die Fortpflanzung der Erregung im Froschmuskel (ca. 3 m in der Secunde) recht angenähert übereinstimmen. Die an ausgeschnittenen, curaresirten Sartorien bei Zimmertemperatur gefundenen Grössen liegen, von zwei aus der Reihe fallenden Extremen (1,23 und 5,20 m) abgesehen, zwischen 1,72 und 2,89 m; das Mittel beträgt 2,37 m[2]). — Der speciell für unsere Frage maassgebende Curvenabschnitt vor Eintritt der Störung fällt um so länger aus, je grösser die Elektrodenstrecke gewählt war; den gleichgearteten Einfluss der Kälte auf das Fortschreiten der Störung (ebenso auf die Anstiegszeit in seinen Versuchen) hat bereits S. Garten[3]) im Anschluss an L. Hermann[4]) systematisch untersucht.

Die beschriebene Erscheinung, speciell der rhythmisch-wellenförmige Ablauf der Störung bezw. der negativen Schwankung (durch Messung, wie oben, identificirt), ist bekanntlich von S. Garten[5])

1) Siehe auch die Erörterungen bei L. Hermann, l. c. S. 215—218, 223.

2) Vgl. 2,3 m (S. 353), 2,0 und 1,6 m (S. 356), 2,4 und 2,75 m (S. 357) bei S. Garten.

3) l. c. S. 358—366 (S. 30—38 des S.-A.). Verlängerung der Entwicklungszeit von etwa 0,0024″ auf 0,0032″.

4) l. c. S 213—214. Verlängerung der reducirten Entwicklungszeit von etwa 0,0025″ auf 0,004″.

5) Garten hat durch seine umfassenden Beobachtungen über die elektrische Reaction des Skeletmuskels bei Querschnittanlegung, bei Durchströmung eines

und von F. Buchanan[1]) festgestellt worden. Angesichts der sehr sorgfältigen Analyse dieses Problems durch den erstgenannten Autor, welcher u. A. auch das völlige Verschwinden der periodischen (mit etwa 8—10 σ Intervall) elektrischen Vorgänge bei tiefer Aethernarkose, ihre Verlangsamung bei starker Abkühlung nachgewiesen hat[2]), beschränkten wir uns auf diese Bestätigung und brachen die Berechnung unserer Curven beim merkbaren Beginne der negativen Schwankung ab. Nur im Versuche A_2 wurde der letztere Vorgang eine kleine Strecke weit verfolgt. Im Anschlusse an diese Curve sei bemerkt, dass die Nulllinie der berechneten Curven nicht immer — so speciell nicht im Versuch A_2 — der wirklichen Nulllinie entspricht, da die eventuell vor der Durchschneidung, zumal vor der zweiten Durchschneidung, vorgefundene, im Allgemeinen allerdings sehr geringe Potentialdifferenz nicht compensirt wurde. Die Fälle, in welchen die negative Schwankung des Muskelstroms anscheinend noch unter die Nulllinie herabging (z. B. Vers. A_2, B), können daher nicht als Beweise für ein thatsächliches Verhalten solcher Art angesehen werden[3]). — Eine Uebersicht über die ganze Erscheinung gewähren die Figuren auf Tafel X.

In einer Anzahl von Versuchen (Vers. A_1, 15, 17, 18, weniger in Vers. 22, 23) zeigen die berechneten Curven nach einem anfangs rascheren, dann langsameren Absinken keinen glatten Verlauf bis zum merklichen Beginn der negativen Schwankung, vielmehr nicht unbeträchtlich secundäre Gipfel und Thäler. Diese Erhebungen gehen allerdings nur in einem einzigen Falle, Vers. A_1, der dadurch eine Sonderstellung einnimmt (vergl. Fig. 8), über die erste gemessene bezw. berechnete Ordinate hinaus. Wir wollen es ganz dahingestellt sein lassen, ob diesen Unebenheiten der Curven irgend welche thatsächliche Unregelmässigkeiten im Verlaufe des

Theiles des Muskels und bei Reizung vom Nerven aus mit dem constanten Strom folgenden Satz begründet. „Der quergestreiften Skeletmuskulatur wohnt die Fähigkeit inne, auf verschiedenartige, nicht nothwendig discontinuirliche Einwirkungen mit chemischen Processen zu antworten, die einen ganz bestimmten Rhythmus besitzen“ (l. c. S. 404 bezw. S. 76).

1) The electrical response of muscle in different kinds of persistent contraction. Journ. of physiol. vol. 27 p. 95. 1901. Vgl. auch Burdon-Sanderson in Schäfer's Text-book of physiology vol. 2 p. 425—426. 1900.

2) S. 366 bezw. S. 38 und S. 360 bezw. 32 l. c.

3) Vgl. hierüber S. Garten S. 353 (25) und S. 378 (50).

Durchschneidungsstroms, speciell bei der von uns gewählten Anordnung, zu Grunde liegen. Sichere Beziehungen zum Zustande des Muskels, zur Lage der Elektroden auf demselben, zu bestimmten Zeitintervallen nach der Durchschneidung lassen sich vorläufig nicht ableiten. In erster Linie ist wohl an Fehler in der Ausmessung der Curven zu denken, dann auch an eventuelle unregelmässige Reaction des Capillarelektrometers, — trotz der vor jedem Versuche vorgenommenen Durchspülung der Capillare. Andere Fehlerquellen wären z. B. Flüssigkeitsströmungen an der Schnittstelle, die mechanischen Erschütterungen der Schneidevorrichtung.

Eine graphische Uebersicht der einzelnen berechneten Versuche sei in den nachstehenden sieben Figuren geboten; bezüglich der detaillirten Zahlen sei auf die Tabelle verwiesen [1]). Zum Vergleiche ist rechts neben jeder Curve auch die Endhöhe aufgetragen, welche — nach Ablauf der Störung durch die negative Schwankung — beobachtet wurde. Allerdings fiel in einigen Fällen der Höhepunkt des Anstiegs der Durchschneidungscurve jenseits der Grenze der photographischen Verzeichnung. In den übrigen Fällen jedoch übertrifft die beobachtete Endhöhe der Durchschneidungscurve ganz deutlich die Grösse des Muskelstromes, wie sie 2(—1) Minuten nach der Durchschneidung festgestellt wurde. Schon innerhalb dieser Zeit zeigt also der Muskelstrom — ganz abgesehen von den ersten Momenten seines Zutagetretens und von der Phase der negativen Schwankung — ein deutliches Sinken.

1) Die Bemerkungen im letzten Stabe der Tabelle beziehen sich auf die Zeitschreibung, speciell auf das Längenverhältniss der ersten zwei Intervalle à 0,005″. Mit „a fortiori“ (sc. zu Gunsten des Präexistenzsatzes) sind jene sechs Fälle bezeichnet, in welchen das zweite Intervall eine etwas grössere Länge besitzt als das erste Intervall (z. B. Vers. A_1 195 : 235, Vers. A_2 225 : 240), in welches die Durchschneidung fällt. Hier ist gegen Ende des ersten Intervalls bereits eine Beschleunigung der Bildwanderung anzunehmen, bei der Ausmessung wurde jedoch Gleichmässigkeit innerhalb jedes einzelnen Intervalls vorausgesetzt. Die wirklichen Ordinatenwerthe zu Anfang der Curve sind also höher als die unter der genannten Voraussetzung berechneten. — In den mit „pejus“ bezeichneten zwei Fällen war die Länge des zweiten Intervalls etwas kleiner (Vers. 15 17 : 12, Vers. 18 a 15 : 12). Somit ist Verzögerung bereits gegen Ende des ersten Intervalls anzunehmen; bei der Berechnung erscheinen hier die Ordinatenwerthe zu Anfang der Curve etwas zu hoch. — In fünf Fällen war die Bildwanderung eine gleichmässige, die Berechnung also frei von dem angedeuteten Fehler.

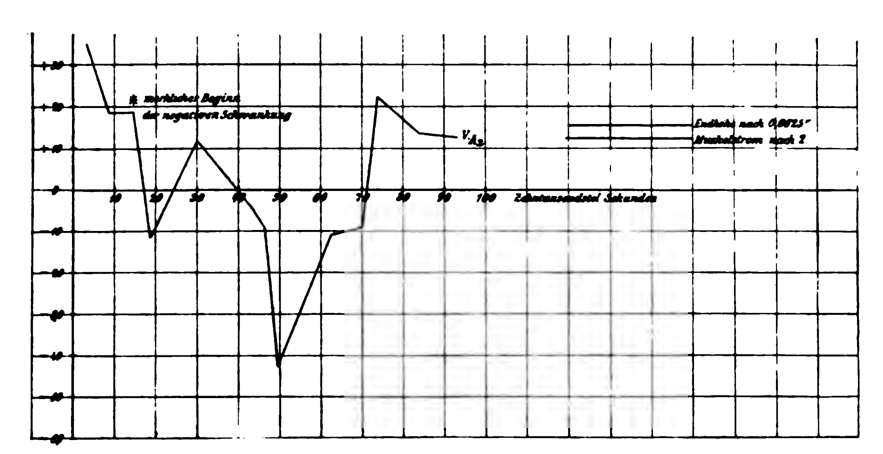


Fig. 2.

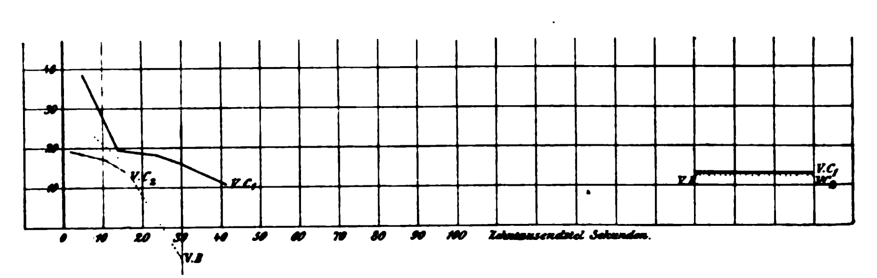


Fig. 3.

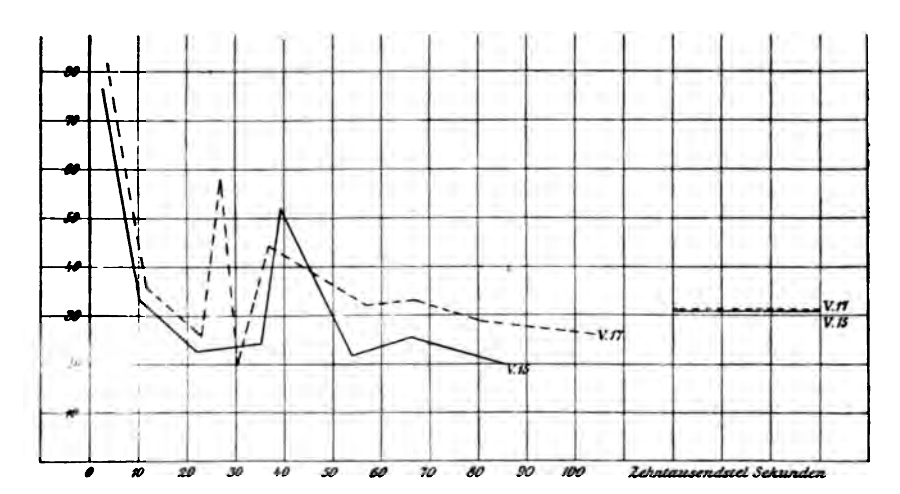


Fig. 4.

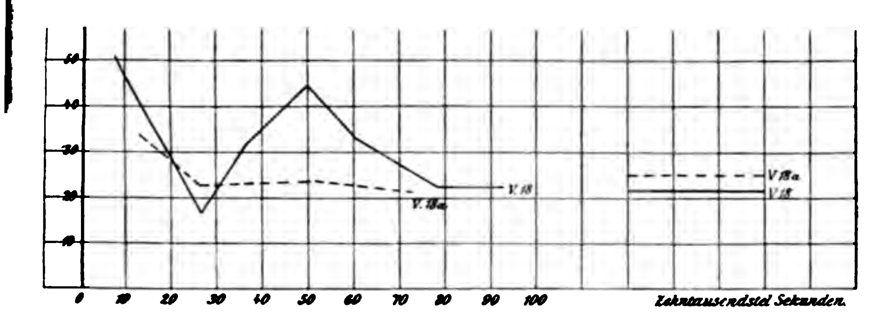


Fig. 5.

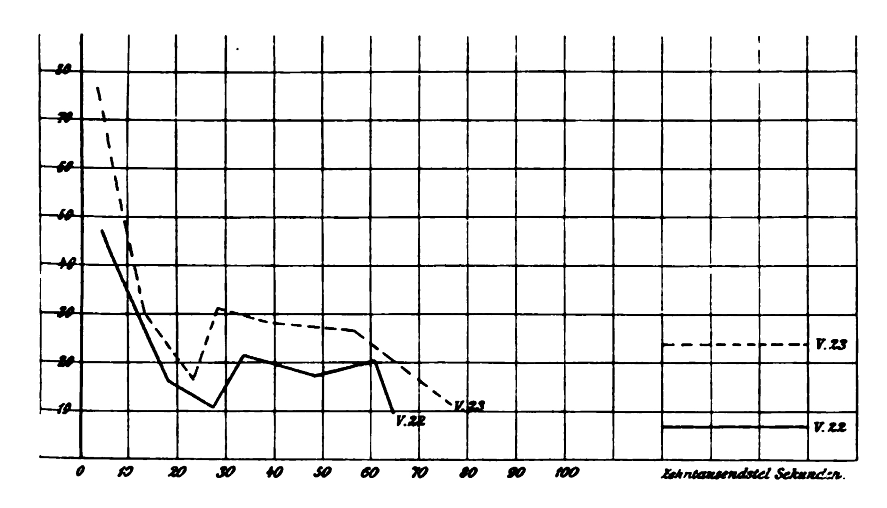


Fig. 6.

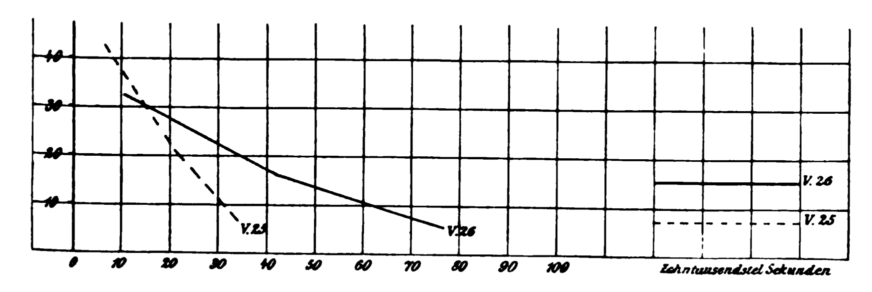


Fig. 7.

Zusammenfassung.

Die aus der Analyse der Curven abgeleiteten Sätze gestatten uns folgendes Gesammtbild über das Verhalten des Durchschneidungsstromes zu entwerfen. Schon nach dem ersten messbaren Intervall, ja — wie wir vermuthen möchten — schon bei der Durchschneidung, tritt der Muskelstrom in maximaler Stärke zu Tage und sinkt weiterhin anfangs rascher, dann immer langsamer ab (dabei vielleicht unter Umständen durch secundäre Gipfel und Thäler complicirt). Dieser Verlauf erfährt eine vorübergehende Störung durch die „Reizwelle" bezw. negative Schwankung, welche in Folge der Schnittreizung über den Muskel hin mit ca. 3 m Geschwindigkeit abläuft. Die elektrische

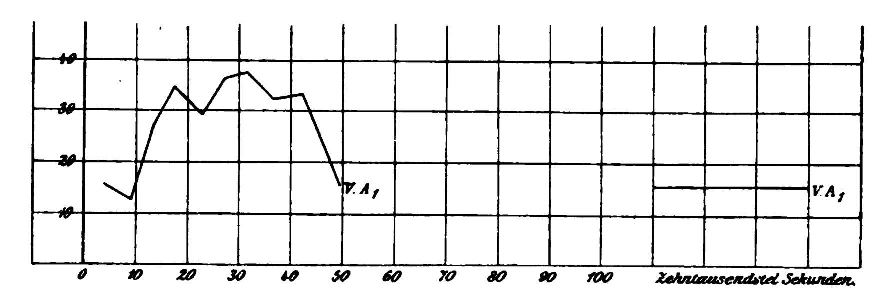


Fig. 8.

Componente dieses Vorganges zeigt [sc. bei frischen Muskeln [1])] einen rhythmischen Verlauf. — Unsere Versuche sprechen mit grösserer Wahrscheinlichkeit für die Präexistenz als für eine auf 0,156 bis 0,385 (Mittel 0,313) Tausendstel Secunden eingeschränkte zeitliche Entwicklung des Muskelstromes.

Diese Schlussfolgerung steht nicht im Einklang mit jener, zu welcher Hermann und S. Garten auf Grund von Versuchen mit dem Fallrheotom bezw. Capillarelektrometer gelangt sind. Den Grund für die Differenz der Ergebnisse glauben wir in der eingangs erörterten Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden

1) Vgl. S. Garten, l. c. S. 353 (25) und S. 394 (66) bezüglich des Fehlens dieser Erscheinung an Muskeln, die längere Zeit zuvor präparirt gelegen haben.

			Beobachtete Endhöhe E_D
	—	—	15,43
	—	—	
	—	—	
	—	—	
klicher Beginn der negativen Schwankung)			
313	1,041	0,938	14,8
355	8,396	9,334	
161	+ 0,839	+ 1,613	
307	+ 13,899	+ 12,847	
	—	—	12,6
	—	—	
	—	—	
	—	—	
	—	—	13,15
	—	—	
	—	—	

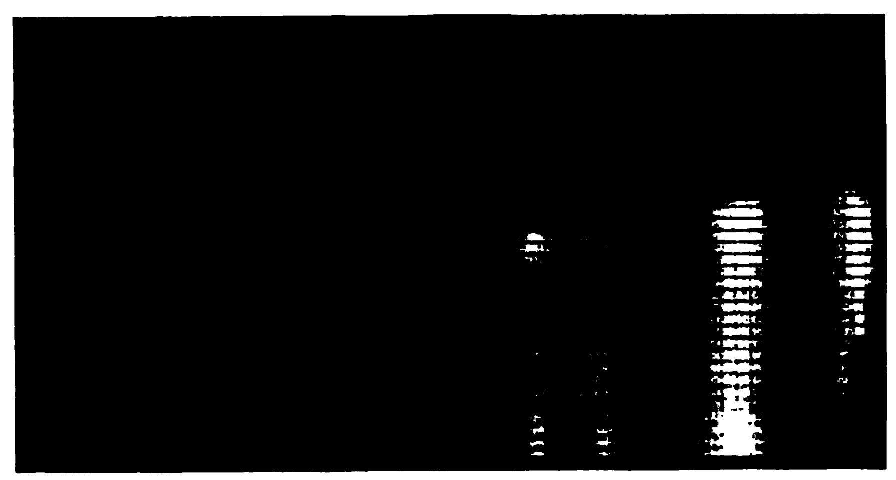


Fig. 1.

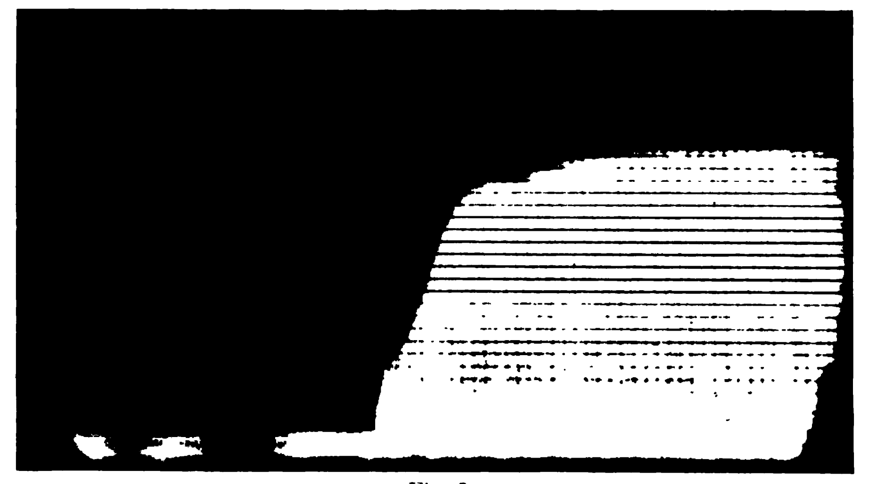


Fig. 2.



Fig. 3.

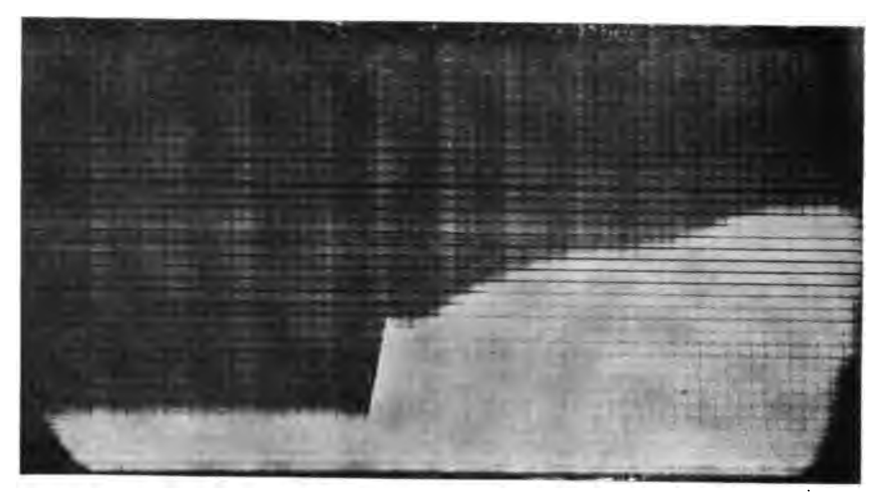


Fig. 4.

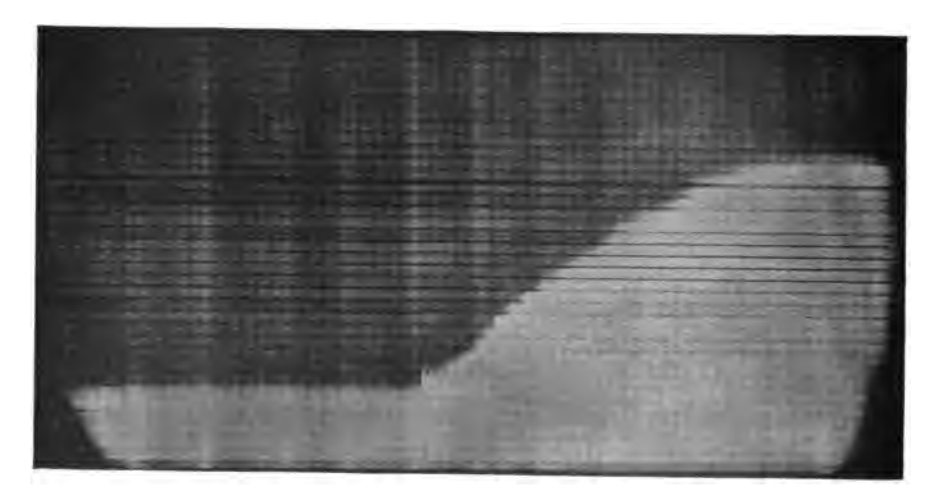


Fig. 5.

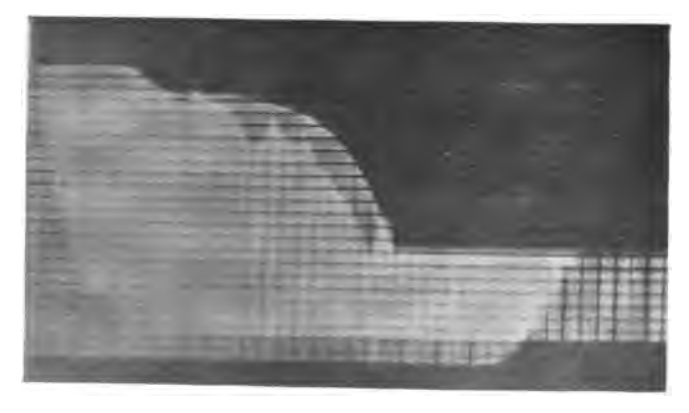


Fig. 6.

erblicken zu dürfen, unter denen die oben beschriebene uns principiell am einwandfreiesten erscheint.

Hingegen sind unsere Befunde mit der von Bernstein[1]) aufgestellten Membrantheorie vereinbar. Dieser zu Folge präexistiren in den Fasern (Fibrillen) Elektrolyte, speciell unorganische Salze, und sind die lebenden Plasmamembranen für das eine der beiden Ionen schwer oder gar nicht durchgängig. Jede Zelle erscheint dadurch von einer elektrischen Doppelschicht umkleidet; zwischen Membranoberfläche und Inhalt präexistirt eine Potentialdifferenz, welche bei Anlegung eines Querschnittes in Erscheinung tritt.

Erklärung der Tafeln I und II.

Fig. 1. Versuch 18. *A.* Durchschneidung. Elektrodenstrecke 16 mm. — Berechnete Curve V_{18} auf Fig. 5 im Text; vgl. Nr. VIII auf der Tabelle.

Fig. 2. Versuch 22. *A.* Durchschneidung. Elektrodenstrecke 22 mm. — Berechnete Curve V_{22} auf Fig. 6 im Text; vgl. Nr. X auf der Tabelle.

Fig. 3. Versuch 17. *A.* Durchschneidung. Elektrodenstrecke 24 mm. — Berechnete Curve V_{17} auf Fig. 4 im Text; vgl. Nr. VII auf der Tabelle.

Fig. 4. Versuch 15. *A.* Durchschneidung. Elektrodenstrecke 20 mm. — Berechnete Curve V_{15} auf Fig. 4 im Text; vgl. Nr. VI auf der Tabelle.

Fig. 5. Versuch 16. *A.* Durchschneidung. Elektrodenstrecke 4 mm. Gleicher Muskel wie im Versuch 15.

Fig. 6. Versuch A_2. *A.* Durchschneidung und *B.* Muskelstrom (Aichungscurve) über einander copirt, um das steilere Ansteigen im ersteren Falle zu demonstriren. Elektrodenstrecke 3 mm. — Berechnete Curve V^{A_2} auf Fig. 2 im Text; vgl. Nr. II auf der Tabelle.

(Die Reproductionen bleiben infolge des Netzverfahrens an Schärfe der Conturen [speciell der Theilung] weit hinter den Originalen und den davon gewonnenen Abzügen zurück.)

---

1) l. c. Vgl. auch Bernstein und Tschermak, Ueber das thermische Verhalten des elektrischen Organs von Torpedo. Sitzungsber. d. Berl. Akad. Bd. 8 S. 1. 1904.

Die Irradiation als Ursache geometrisch-optischer Täuschungen.

Von

Alfr. Lehmann (Kopenhagen).

(Mit 9 Textfiguren.)

Wegen der Unvollkommenheiten des dioptrischen Apparates im Auge wird ein Punkt im Raume nicht wie ein Punkt auf der Netzhaut abgebildet. Für die Lichtvertheilung, die dadurch am Rande eines hellen Netzhautbildes auf dunklerem Grunde entsteht, hat Helmholtz eine zwar vollständig exacte, jedoch eben desswegen sehr complicirte Formel entwickelt[1]), die für weitere Berechnungen unanwendbar ist. Er hat daher auch keinen Ausdruck für die durch die Irradiation verursachte scheinbare Zunahme eines hellen Objectes gegeben, durch den die Theorie mittelst der Messungen Plateau's geprüft werden könnte. Um eine solche Prüfung anstellen zu können, versuchte ich es in einer älteren Arbeit[2]), für die Lichtvertheilung am Rande eines Netzhautbildes eine Formel aufzustellen, die mit hinreichender Genauigkeit den Thatsachen entspräche, ohne gar zu verwickelt zu werden. Zur Bestimmung der scheinbaren Grenze im Irradiationsgebiete des Bildes machte ich ferner die recht wahrscheinliche Annahme, dass die Grenze eben dort zu setzen sei, wo die Helligkeit die Empfindungsmitte zwischen den Helligkeiten des Objectes und des Grundes bildet. Dem Weber-schen Gesetze zu Folge wird die Grenze also da liegen, wo im Irradiationsgebiete die Helligkeit $= \sqrt{ai}$ wird, indem a die Helligkeit des Grundes, i diejenige des Objectes ist. Es wurde dadurch möglich, die Irradiationszunahme eines Objectes unter verschiedenen

1) Physiologische Optik S. 131—136. Leipzig 1867.

2) Versuch einer Erklärung des Einflusses des Gesichtswinkels auf die Auffassung von Licht u. s. w. Pflüger's Arch. Bd. 36 S. 580. 1885.

Bedingungen zu berechnen, und es gelang mir somit, auf theoretischem Wege die folgenden Gesetze aufzustellen:

1. Für Objecte, die unter einem so grossen Gesichtswinkel gesehen werden, dass ihre ideellen (nicht-irradiirten) Netzhautbilder grösser sind als der Diameter der Zerstreuungscirkel, ist die Irradiationszunahme für ein gegebenes Auge in bestimmtem Accommodationszustande constant, von dem Gesichtswinkel des Objectes unabhängig, so lange das Verhältniss zwischen der Helligkeit des Grundes und des Objects, α/i, constant ist.

2. Nimmt das Verhältniss α/i ab, sei es nun, dass i zunimmt, während α constant ist, oder dass α abnimmt, während i constant ist, so wird die Irradiationszunahme wachsen, und das Entgegengesetzte findet also statt, wenn α/i wächst.

3. Für helle Objecte, die unter einem so kleinen Gesichtswinkel gesehen werden, dass die lineare Ausdehnung des ideellen Netzhautbildes kleiner ist als der Diameter des Zerstreuungscirkels, wird — vorausgesetzt, dass α/i constant ist — die Irradiationszunahme dergestalt mit abnehmendem Gesichtswinkel wachsen, dass die scheinbare Grösse des Objectes constant ist[1]).

Es war keineswegs meine Absicht, in der erwähnten Arbeit eine erschöpfende Darstellung der Irradiation zu geben. Der Zweck war, wie gesagt, nur die Richtigkeit der Theorie zu prüfen, und ich beschränkte mich desshalb darauf, die Uebereinstimmung der angeführten drei Gesetze mit den Messungen Plateau's und Aubert's nachzuweisen und dadurch den scheinbaren Widerspruch zwischen diesen Letzteren zu lösen. Die drei Gesetze reichen indessen nicht aus, wenn die Irradiation unter allen vorkommenden Umständen bestimmt werden soll; es muss noch ein vierter Satz hinzugefügt werden. Wie bekannt, hat nämlich Volkmann nachgewiesen, dass dunkle Objecte auf hellem Grunde, wenn sie unter sehr kleinem Gesichtswinkel gesehen werden, ebenso wie helle Objecte auf dunklem Grunde irradiiren[2]). Die Theorie kann also nicht als vollständig dargethan angesehen werden, ehe wir nachgewiesen haben, dass sie auch für diese Thatsache Rechenschaft zu geben vermag. Dass dies wirklich möglich ist, kann leicht dargethan werden; im Anschluss an meine früheren Berechnungen werde ich hier den Beweis führen. Dadurch

---

1) A. a. O. S. 618.

2) Helmholtz, Physiol. Optik S. 324. 1867.

erreichen wir zugleich, die Irradiationsverhältnisse unter gewissen speciellen Bedingungen, denen wir im Folgenden begegnen werden, zu beleuchten.

Es sei $AB = b$ (Fig. 1) die Breite einer dunklen Linie, die senkrecht zum Papier steht. Die Helligkeit der Linie sei α, diejenige des hellen Grundes i; diese Grössen werden als Ordinaten eingetragen, so dass $OS = \alpha$ und $KP = i$. Indem das Licht von beiden Seiten über die dunkle Linie irradiirt, wird die Licht-

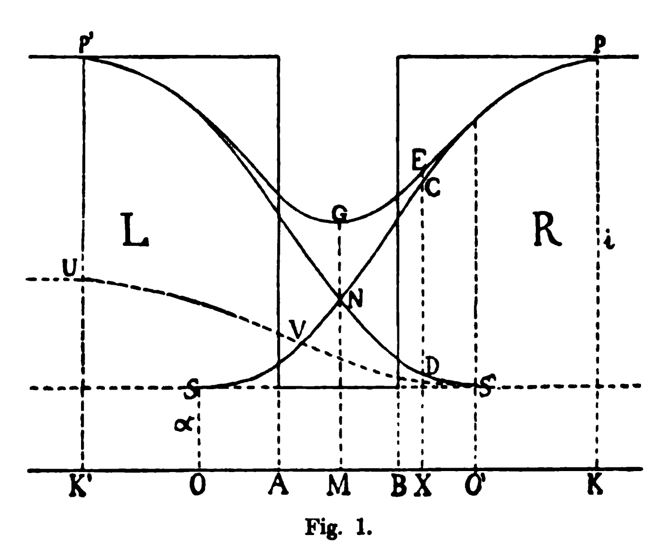


Fig. 1.

vertheilung in den Irradiationsgebieten durch die Curven PNS und $P'NS'$ angegeben [1]), und die resultirende Helligkeit in jedem einzelnen Punkte erhält man einfach durch Addition der Ordinaten. Die Curve PQP' stellt somit die thatsächliche Lichtvertheilung dar. Um nun die scheinbare Grenze der Linie berechnen zu können, müssen wir die Ordinate zu dem tiefsten Punkte, Q, dieser Curve kennen, also $MQ = 2\ MN - \alpha$. Setzen wir den Radius des Zerstreuungscirkels $OB = BK = AO' = z$, so wird die Helligkeit H in einem Punkte zwischen O und B, meinen früheren Berechnungen zu Folge [2]), durch den folgenden Ausdruck angegeben:

$$H = \alpha + \frac{1}{2}\ (i - \alpha) \left(\frac{x}{z}\right)^2 \quad \ldots\ldots\ldots \quad Gl.\ (a)$$

---

1) Vgl. meine frühere Abhandlung S. 598 Fig. 5.

2) A. a. O. S. 601 Gleichung 6.

wo x die Entfernung des Punktes von O bedeutet. Setzen wir also:

$$x = OM = z - \frac{b}{2}$$

so wird:

$$MQ = 2\,MN - \alpha = (i-\alpha)\left(1 - \frac{b}{2z}\right)^2 + \alpha.$$

Ferner müssen wir einen Ausdruck für die Helligkeit in einem willkürlichen Punkte X innerhalb der Grenzen B und K haben. Das Licht in diesem Punkte rührt theils von R, theils von L her; die Intensität des ersteren ist XC, die des letzteren $XD - \alpha$. Die Grösse XD erhalten wir, indem wir in der obigen Gleichung (a) $O'X$ statt x setzen. Es wird indessen bequemer, sämmtliche Abscissen von dem Punkte O aus zu rechnen. Nennen wir also $OX = x$, so wird $O'X = OO' - OX = 2z - b - x$, und setzen wir diese Grösse in Gleichung (a) ein, erhalten wir:

$$XD - \alpha = \tfrac{1}{2}\,(i-\alpha)\left(\frac{2z - b - x}{z}\right)^2.$$

Die Ordinate XC gehört zu dem Irradiationsgebiete R und liegt hier innerhalb der Grenzen B und K; die Helligkeit in einem Punkte in der Entfernung x von O hat hier die Grösse[1]):

$$XC = \alpha + (i-\alpha)\left(\frac{2x}{z} - \frac{x^2}{2z^2} - 1\right).$$

Durch Addition erhält man dann:

$$XE = XD + XC - \alpha = (i-\alpha)\,\frac{2z^2 - 4bz + b^2 + 2bx}{2z^2} + \alpha.$$

Dem Weber'schen Gesetze zu Folge wird XE die Empfindungsmitte zwischen MQ und i, wenn $XE = \sqrt{i \cdot MQ}$, und nach der anfangs erwähnten Hypothese wird die scheinbare Grenze zwischen Object und Grund eben hier liegen. Die Lage der Grenze ist also durch die Gleichung:

$$\alpha + (i-\alpha)\,\frac{2z^2 - 4bz + b^2 + 2bx}{2z^2} = \sqrt{i \cdot \left[\left(1 - \frac{b}{2z}\right)^2 (i-\alpha) + \alpha\right]}$$

bestimmt, und wir brauchen diese nur mit Bezug auf x zu lösen. Der Einfachheit wegen setzen wir hier zuvörderst $b = nz$ und erhalten dann:

$$\frac{x}{z} = \frac{\sqrt{i\,[(2-n)^2(i-\alpha) + 4\alpha]} - (2 - 4n + n^2)(i-\alpha) - 2\alpha}{2n\,(i-\alpha)}$$

oder:

1) A. a. O. S. 601 Gleichung 7.

$$x = z \cdot \frac{\sqrt{(2-n)^2\left(1-\frac{\alpha}{i}\right) + 4\frac{\alpha}{i} - (2-4n+n^2)\left(1-\frac{\alpha}{i}\right) - 2\frac{\alpha}{i}}}{2n\left(1-\frac{\alpha}{i}\right)}.$$

Diese Gleichung nimmt eine sehr einfache Form an, wenn wir nur den Fall berücksichtigen, wo die Helligkeit α des Objectes im Verhältniss zu i so klein wird, dass sie vernachlässigt werden kann. Unter dieser Voraussetzung wird also $\alpha/i = 0$, und wir haben:

$$x = \frac{3-n}{2} z.$$

Die durch die Irradiation verursachte Zunahme t auf der einen Seite des Objectes ist also (vergl. Fig. 1):

$$t = BX = x - z = z\frac{1-n}{2}.$$

Hieraus erhalten wir schliesslich die scheinbare Breite des Objectes d:

$$d = b + 2t = nz + 2t = z.$$

Wir kommen somit zu folgendem Satze:

4. Dunkle Objecte auf hellem Grunde nehmen wegen der Irradiation scheinbar an Grösse zu, wenn sie unter so kleinem Gesichtswinkel gesehen werden, dass das ideelle Netzhautbild kleiner als der Radius des Zerstreuungscirkels ist. Die Zunahme wächst mit abnehmendem Gesichtswinkel, so dass die scheinbare Grösse constant wird; diese Grösse wird gleich dem Radius des Zerstreuungscirkels, wenn das Verhältniss α/i sehr klein ist.

Mittelst dieser vier Irradiationgesetze können wir leicht die in Fig. 2 *B* dargestellte Täuschung, „die verschobene Schachbrettfigur", erklären. Münsterberg, der diese Figur zuerst besprochen hat, behauptet meines Erachtens vollständig richtig, dass die Irradiation an der Täuschung Schuld sei[1]). Die Grenzlinien zwischen den weissen und schwarzen Quadraten werden in die letzteren hinein verschoben; die feine Verbindungslinie ändert aber ihre Lage nicht, sie wird höchstens, wenn sie unter hinreichend kleinem Gesichtswinkel gesehen wird, etwas breiter. Dadurch verwandelt sich die senkrechte Linie in eine Zickzacklinie, wie ich sie in Fig. 2 *E* stark übertrieben darzustellen versucht habe. In der Schachbrettfigur sind die Knickungen aber so klein, dass sie nicht als solche aufgefasst

1) Die verschobene Schachbrettfigur. Zeitschr. f. Psychol. Bd. 15 S. 184.

werden; die senkrechte Linie wird als eine nach rechts oder links sich neigende Gerade gesehen. Eine ähnliche Neigung spürt man schon in Fig. 2 *E*. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass die Irradiation diese Täuschung erklären kann; Münsterberg hat aber keinen Beweis dafür geführt, dass nicht ausser der Irradiation noch andere Faktoren mitwirken. Dies kann auf mehrfache Weise dargethan werden. Da die Verschiebung der Grenzlinien durch die Irradiation nur dort stattfinden kann, wo Felder verschiedener

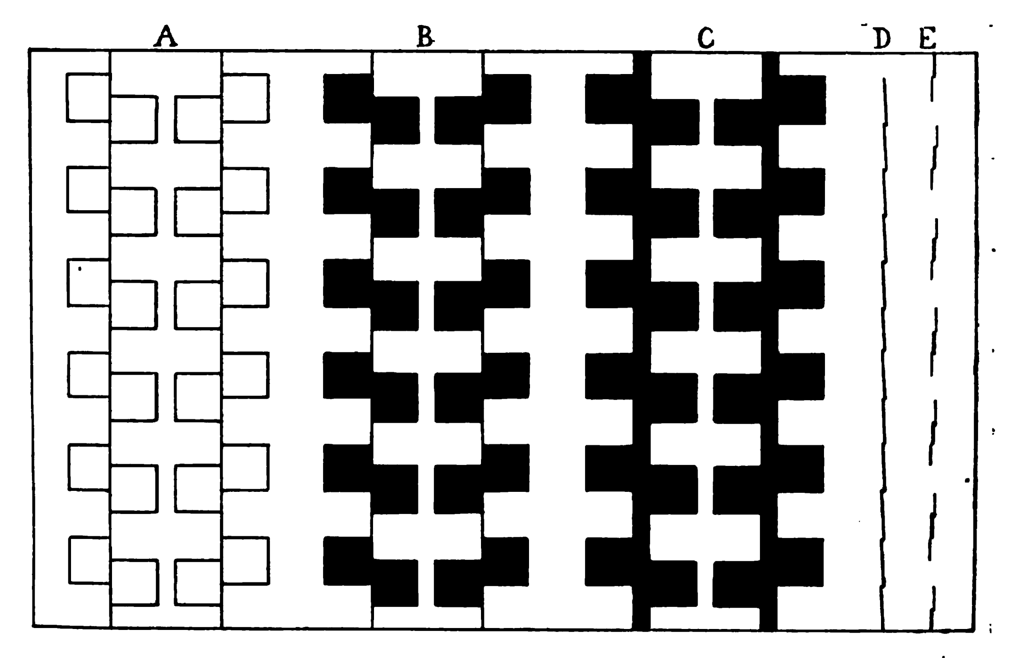


Fig. 2.

Helligkeiten an einander grenzen, so brauchen wir nur die Helligkeitsunterschiede zu beseitigen, während die Linien der Figur stehen bleiben; dann hört die Irradiation auf, und die Täuschung muss unterbleiben, falls die Irradiation allein daran Schuld ist. Fig. 2 *A* zeigt eine solche Figur; hier ist keine Spur der Täuschung vorhanden. Man kann auch bei unveränderter Irradiation die Täuschung dadurch beseitigen, dass man die Bildung einer Zickzacklinie verhindert. Dies geschieht einfach, indem man die senkrechte Linie so breit macht, dass die Irradiation nicht über dieselbe hinaus in die schwarzen Quadrate hinein reicht. Fig. 2 *C* zeigt diese Figur, wo ebenfalls jede Spur der Täuschung verschwunden ist.

Es gibt indessen noch einen dritten Ausweg, indem man Grund und Figur in zwei beliebigen Farben von genau gleicher Helligkeit ausführt. Selbstverständlich bilden sich auch in diesem Falle Zerstreuungskreise im Auge; es irradiirt aber ebenso viel Licht von der Figur nach dem Grunde wie von dem letzteren in die Figur. Es können also keine Helligkeitsunterschiede entstehen und somit auch keine Verschiebung der Grenzlinien; folglich muss die Täuschung verschwinden, falls die Irradiation allein daran Schuld ist.

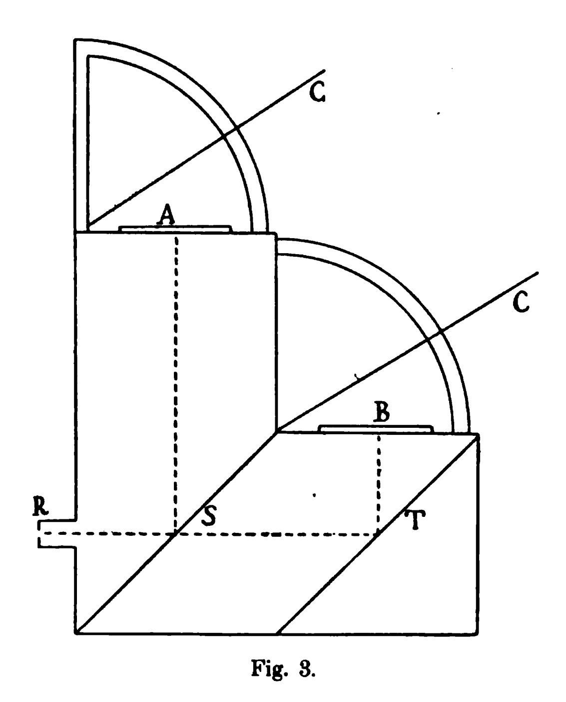


Fig. 3.

Nun ist es indessen recht schwierig, eine solche Figur ganz gleichmässig durch's Malen herzustellen. Besser gelingt es, wenn man die Figur in grossem Maassstabe ausführt, indem man die Quadrate und Linien aus farbigem Papier ausschneidet und auf einen Hintergrund von anderer Farbe genau aufklebt. Selten findet man aber unter den zur Verfügung stehenden Papieren zwei, die vollständig dieselbe Helligkeit haben. Ich habe mir desshalb zur Herstellung solcher farbigen Figuren einen kleinen Apparat machen lassen. Derselbe ist in Fig. 3 schematisch dargestellt. Er besteht aus einem hölzernen, im Innern schwarz angestrichenen Kasten, wie zwei Stufen einer Treppe geformt. Die Höhe und die Länge sind 25 cm. *S*

und *T* sind zwei Spiegel, genau parallel unter einem Winkel von 45° gestellt; *T* ist ein gewöhnlicher silberbelegter Spiegel, *S* dagegen ist ein grünes Glas oder eine Spiegelglasplatte, die an der unteren Seite eine mit Anilinfarbe grün gefärbte Schicht von Ledercollodion trägt. Bei *A* und *B* sind Oeffnungen, ca. 7 cm im Quadrat, durch Glasplatten gedeckt, welche mit gefärbtem Collodion überzogen sind; die Platte *A* ist roth oder gelb, die Platte *B* blau oder grün. *CC* sind weisse Schirme, die um eine Achse am unteren Rande gedreht und in jeder beliebigen Stellung mittelst Schrauben an den Kreisbögen festgestellt werden können. *R* ist ein kurzes Rohr mit Ocularöffnung. Der Apparat wird so gestellt, dass das durch's Fenster kommende Licht von den Schirmen *CC* auf die Platten *A* und *B* reflectirt wird; dadurch werden die Oeffnungen mit verschiedenfarbigem Licht beleuchtet, und das durch *R* blickende Auge sieht in *S* und *T* Spiegelbilder der beiden Oeffnungen. Wenn nun die Entfernung *AS* genau gleich $ST + TB$ ist, decken sich die beiden Bilder, und man sieht ein quadratisches Feld in der Mischfarbe des von *A* und *B* kommenden Lichtes. Legt man aber auf *B* ein photographisches Negativ, Schichtseite nach oben, und auf *A* ein nach dem Negativ hergestelltes Diapositiv, Schichtseite nach unten, so kann man durch Verschiebungen der Platten leicht erzielen, dass die beiden Bilder sich decken. Zeigt das Negativ bei *B* helle Linien auf dunklem Grunde, so geht das Licht nur durch die Linien hindurch, und diese werden also blau oder grün gesehen; das Diapositiv bei *A* lässt aber nur durch den die Linien umgebenden Grund Licht durch, und wenn die Spiegelbilder sich decken, sieht man also die grünen Linien auf rothem oder gelbem Grund. Je höher die Schirme *CC* gestellt werden, um so mehr Licht reflectiren sie nach *A* und *B*; durch Drehung derselben kann man es also leicht dahin bringen, dass Zeichnung und Grund genau dieselbe Helligkeit haben.

Mittelst des beschriebenen Apparates kann man also, ohne besondere Mühe, jede vorliegende Zeichnung farbig auf einem Grunde von derselben Helligkeit herstellen. Wird Fig. 2 auf diese Weise behandelt, so verschwindet die Täuschung vollständig. Die senkrechten Linien der Fig. 2 *B* werden ebenso gerade und parallel wie die Linien in *A*. Es ist demnach dargethan, nicht nur, dass die Irradiation die Täuschung der verschobenen Schachbrettfigur hervorbringen kann, sondern auch, dass sie allein die Ursache ist. Hebt

man die Wirkung der Irradiation auf, so bleibt von der Täuschung nichts übrig.

Untersuchen wir jetzt die bekannte Poggendorff'sche Täuschung. Dass diese durch die Irradiation verursacht werden kann, ist schon von Helmholtz bemerkt worden; er meint aber, dass wahrscheinlich auch andere Factoren mitwirken: „Bei den in grösserem Maassstabe gezeichneten Figuren derselben Art kann indessen kaum Irradiation der einzige Grund sein.“[1]) Als fernere Ursache der Täuschung nimmt Helmholtz an, dass wir eine Neigung

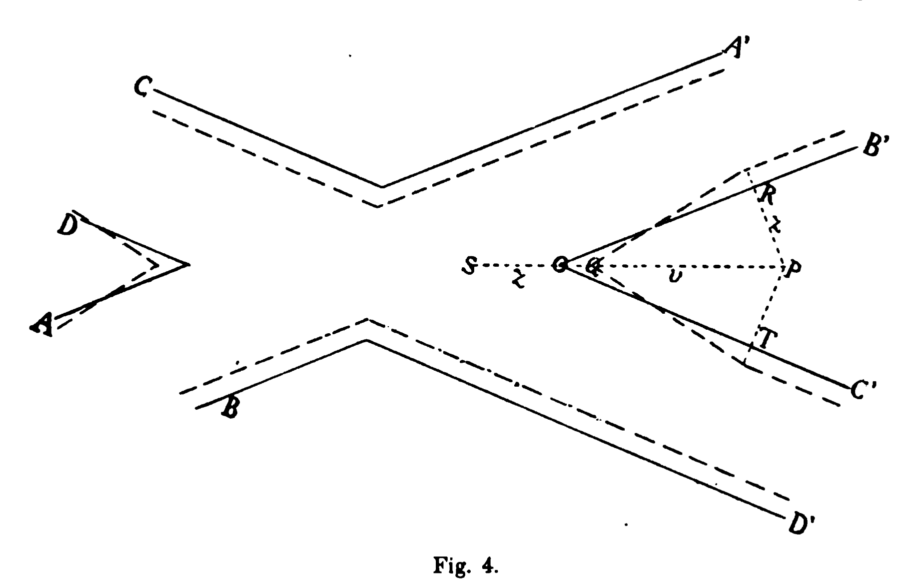


Fig. 4.

haben, spitze Winkel zu überschätzen, und diese Erklärung wird jetzt gewöhnlich als richtig angesehen. Um die Nothwendigkeit einer solchen Annahme zu prüfen, müssen wir zuvörderst untersuchen, was durch die Irradiation verursacht werden kann, und was noch übrig bleibt. Es sind hier indess zwei verschiedene Fälle zu berücksichtigen, indem die einander schneidenden Linien entweder breit oder schmal sein können; die Irradiation wird ja eben, wie wir oben gesehen haben, je nach der Grösse des Netzhautbildes eine verschiedene Wirkung haben.

Am einfachsten stellt sich die Sache, wenn sowohl Haupt- als Nebenlinie breite dunkle Streifen auf hellem Grunde sind

1) Physiol. Optik S. 564—565.

und die Figur unter einem solchen Gesichtswinkel betrachtet wird, dass das ideelle Netzhautbild der Streifen grösser als der Radius des Zerstreuungskreises ist. In Fig. 4 ist dieser Fall schematisch dargestellt. $CC'D'D$ gibt die Contouren der Hauptlinie, $AA'B'B$ diejenigen der Nebenlinie an; die beiden Linien sind hier von gleicher Breite gezeichnet, was ja gewöhnlich nicht der Fall, aber ohne Bedeutung ist. Durch Irradiation des Grundes werden die scheinbaren Grenzen zwischen Grund und Figur in die schwarzen Streifen hineingelegt. Diese scheinbaren Grenzen sind in der Figur durch gestrichene Linien angegeben; sie sind den wahren Grenzlinien überall parallel, nur nicht in der Nähe der Scheitel der spitzen Winkel. Man sieht indess leicht, dass schon die Parallelverschiebung der Grenzen zwischen Hell und Dunkel einen wesentlichen Theil der Poggendorff'schen Täuschung erklärt; die obere Hälfte der Nebenlinie rückt nach rechts, die untere nach links, und die beiden Hälften bilden also im irradiirten Netzhautbilde keine fortlaufende Linie. Hierzu kommen noch die eigenthümlichen Verhältnisse am Scheitel des spitzen Winkels. Es sei $PR = PT = s$; in dem Viereck $PTOR$ nimmt dann das Licht von P nach O stetig ab. Wenn nämlich ein helles Netzhautbild eine Breite $b < 2s$ hat, so wird, früheren Untersuchungen zu Folge[1]), das Helligkeitsmaximum im irradiirten Bilde H_M durch folgenden Ausdruck gegeben:

$$H_M = \alpha + \frac{b}{s}\left(1 - \frac{b}{4s}\right)(i - \alpha).$$

Da $b < 2s$ wird $H_M < i$ und um so kleiner, je kleiner b ist. In dem Winkel, wo die Breite des hellen Grundes stets geringer wird, muss also die Grösse des Helligkeitsmaximums von dem Punkte P nach dem Scheitel sinken. Das irradiirte Licht reicht indessen über den Scheitel hinaus bis zum Punkt S, indem $OS = s$. Nehmen wir an, was ungefähr zutreffen wird, dass die maximale Helligkeit im Winkel mit der Entfernung von S proportional anwächst, so wird die Empfindungsmitte in der Strecke SP, und damit die scheinbare Lage des Scheitels, in der Entfernung x von S fallen, wo:

$$x = \frac{\sqrt{\alpha}}{\sqrt{i} + \sqrt{\alpha}}\left(1 + \operatorname{cosec}\frac{v}{2}\right)s.$$

Für gegebene Werthe von α und i wird x also mit abnehmender Grösse des Winkels v wachsen und wird schnell grösser als s. Dies

1) A. a. O. S. 612 Gleichung 13.

heisst mit anderen Worten, dass die scheinbare Lage des Scheitels ausserhalb der dunklen Linien, z. B. bei Q, fällt. Von diesem Punkte müssen also die scheinbaren Grenzen der dunklen Linien (in der Figur durch gestrichene Linien angegeben) ausgehen; der Winkel erscheint daher in der Nähe des Scheitels als vergrössert.

Aus dieser Betrachtung geht also hervor, dass die Irradiation nicht nur die beiden Hälften der Nebenlinie in entgegengesetzten Richtungen verschiebt, sondern dass sie auch eine Vergrösserung des spitzen Winkels in der Nähe des Scheitels verursacht. Die Ueberschätzuug des Winkels ist folglich keine Urtheilstäuschung, wie sie wohl gewöhnlich genannt wird, sie ist einfach eine Folge der Irradiation. Die Poggendorff'sche Täuschung lässt sich also, unter den hier berücksichtigten Umständen, schon allein durch Irradiation erklären. Ob noch mehrere Ursachen mitwirken, werden wir gleich unten untersuchen; zuerst betrachten wir den zweiten der oben erwähnten Fälle.

Die Poggendorff'sche Figur denken wir uns also jetzt von einer feinen dunklen Linie gebildet, während die Hauptlinie durch zwei ebenfalls feine Contourlinien ersetzt ist. Fig. 5 stellt die Hälfte einer solchen Figur dar, indem $ABCD$ die eine Contourlinie der Hauptlinie, $LMNO$ die obere Hälfte der Nebenlinie vorstellen soll. Unter diesen Umständen kann, nach Wundt's Meinung, von Irradiation nicht wohl die Rede sein[1]). Dass diese Behauptung vollständig unrichtig sein muss, haben wir oben gesehen, weil die feinen dunklen Linien ebenso wie helle irradiiren; sie werden breiter, und die scheinbaren Grenzen zwischen Hell und Dunkel laufen überall den wahren Grenzen parallel, nur nicht in der Nähe des Scheitels. Wie es hier gehen muss, können wir leicht aus Fig. 1 ersehen. Geben wir nämlich dem Grunde links eine geringere Helligkeit, während der Grund rechts unverändert bleibt, so wird die Lichtvertheilung im Irradiationsgebiete L durch die Curve UVS' dargestellt. Die beiden Irradiationscurven schneiden sich jetzt an dem Punkte V, der L näher und ausserdem tiefer als N liegt. Das Helligkeitsminimum verschiebt sich also gegen L, und wird zugleich kleiner als früher. Die scheinbare Grenze der Linie AB muss daher auf der entgegengesetzten Seite, im Gebiete R näher an B rücken; die Irradiationszunahme wird hier kleiner. Umgekehrt, wenn die Helligkeit links diejenige der rechten Seite übersteigt;

1) Die geometrisch-optischen Täuschungen S. 122 Anm. Leipzig 1898.

dann wird die Irradiationszunahme bei B grösser. Es geht hieraus also hervor: wenn eine hinreichend feine, dunkle Linie die Grenze zwischen zwei Feldern verschiedener Helligkeit bildet, wird die Irradiationszunahme der Linie beiderseits nicht gleich gross, sondern auf derjenigen Seite grösser, wo der Grund die geringere Helligkeit hat.

Mittelst dieses Satzes können wir leicht die scheinbaren Grenzen in der Nähe des Scheitels unter den vorliegenden Umständen bestimmen. Wenn $PT = PR = z$, sinkt die Helligkeit des Grundes innerhalb der Linie RPT stetig von P nach O, und folglich muss

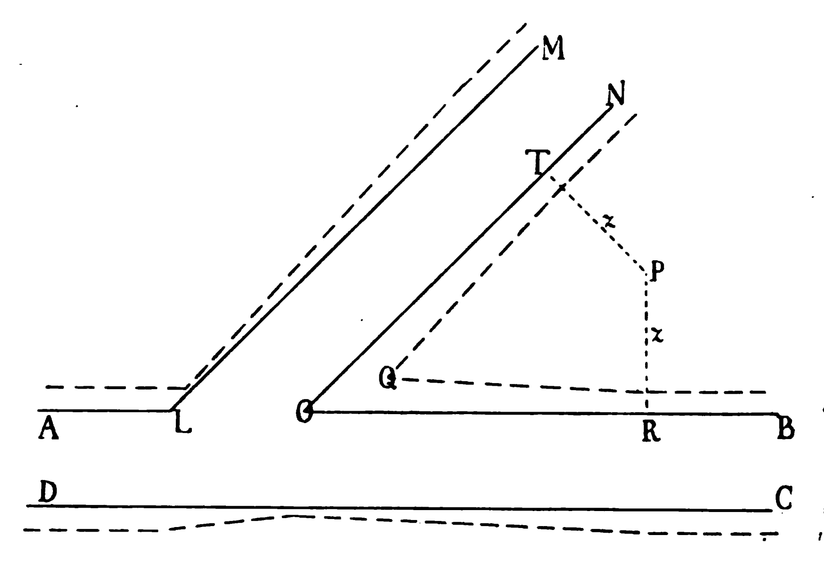


Fig. 5.

die Irradiationszunahme, sowohl an der Haupt- wie an der Nebenlinie, auf der inneren Seite stetig wachsen, während sie an der äusseren Seite gleichmässig abnimmt. Die Linien erhalten dadurch eine scheinbare Lage, wie sie in Fig. 5 durch die gestrichenen Linien angedeutet ist. Man sieht, dass die obere Hälfte der Nebenlinie nach rechts verschoben wird; die untere, nicht gezeichnete Hälfte würde folglich nach links rücken, und ausserdem werden die spitzen Winkel grösser erscheinen, als sie wirklich sind. Das Resultat wird also in diesem Falle, wo die Linien möglichst fein sind, ganz dasselbe wie im vorhergehenden Falle, wo wir breite Streifen betrachteten. Ich bemerke nur, dass die eigenthümlichen Biegungen, welche die Linien der Fig. 5 nach der Theorie dar-

bieten müssen, leicht direct gesehen werden können, wenn man ein photographisches Diapositiv gegen den hellen Himmel betrachtet.

Die Grösse der gegenseitigen Verschiebung der beiden Nebenlinien lässt sich kaum auf theoretischem Wege ermitteln, weil sie theils von der Verschiebung der Liniencontouren, theils von der Vergrösserung des spitzen Winkels abhängt, und wie diese beiden Momente die scheinbare Richtung der Nebenlinie bestimmen, lässt sich keiner Berechnung unterziehen. Nur so viel leuchtet ohne Weiteres ein, dass die Ueberschätzung des Winkels zur Folge haben muss, dass die gegenseitige Verschiebung der Nebenlinien der Breite der Hauptlinie nothwendiger Weise proportional wird. Ausserdem haben wir gesehen, dass die durch die Irradiation verursachten Veränderungen um so grösser werden, je kleiner der Winkel ist. Es stimmen also hiermit vollständig die durch sorgfältige Messungen gefundenen Resultate Burmester's, dass die Verschiebung bei constantem Neigungswinkel proportional der Breite der Hauptlinie und bei constanter Breite dieser Linie der Cotangente des Neigungswinkels proportional ist[1]). Dies Resultat kann wenigstens als ein genauer empirischer Ausdruck für die Grösse der Veränderungen gelten.

Es ist auch leicht verständlich, dass die Verschiebung der Nebenlinien kleiner erscheint, wenn die Linien lang, als wenn sie kurz sind — eine Thatsache, die schon von Helmholtz bemerkt wurde. Die Veränderung der Winkelgrösse findet nämlich, wie wir gesehen haben, nur ganz nahe am Scheitel statt. Wenn die Nebenlinien also kurz sind, werden sie in ihrer ganzen Länge gedreht; lange Nebenlinien dagegen biegen sich nur in der Nähe der Hauptlinien. Wird also eine solche lange Linie als eine gerade aufgefasst, so muss die scheinbare Richtung derselben eben so wohl von dem unveränderten als von dem gebogenen Theil abhängen: die Täuschung wird also kleiner, wenn die Linien lang sind. Dieser Umstand spricht meines Erachtens auch entschieden dafür, dass die Ueberschätzung des spitzen Winkels nicht einfach eine Urtheilstäuschung ist. Da die Winkelgrösse nämlich von der Schenkellänge unabhängig ist, lässt sich kaum einsehen, warum das Urtheil über eine Winkelgrösse von der Schenkellänge abhängig sein sollte. Dies

1) Beitrag zur experimentellen Bestimmung geometrisch-optischer Täuschungen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. Bd. 12 S. 374.

ist dagegen leicht verständlich, wenn der Schenkel sich thatsächlich an einem Punkte biegt; dann wird die geschätzte Winkelgrösse von beiden Theilen des Schenkels abhängig und hauptsächlich von dem überwiegenden Theil bestimmt.

Die Irradiation genügt also völlig, um alle beobachteten Thatsachen zu erklären. Folglich muss die Täuschung verschwinden, wenn die Irradiation aufgehoben wird. Dass dies wirklich der Fall ist, lässt sich auf verschiedene Weise zeigen. Da die Winkelvergrösserung ausschliesslich in der Nähe des Scheitels stattfindet, braucht man hier nur die Nebenlinien zu unterbrechen, dann hört die Täuschung auch grösstentheils auf. Fig. 6 zeigt diese Verhältnisse. Die unterbrochenen Nebenlinien *a* und *b* bieten eine weit geringere Verschiebung dar als die ununterbrochenen *c* und *d*. Burmester, der das Verschwinden der Täuschung unter diesen Umständen zuerst beobachtete [1]), scheint von der theoretischen Bedeutung dieser Figur keine Ahnung zu haben. Dass die Täuschung jedenfalls bei *b* nicht vollständig aufgehoben wird, rührt daher, dass zwar die Vergrösserung des Winkels, nicht aber die Verschiebung der Grenzen der Linien durch die Unterbrechung verhindert wird. Dies geschieht aber, wenn die Figur in dem oben beschriebenen Chromoskope gesehen wird; sobald Grund und Figur genau dieselbe Helligkeit haben, unterbleibt die Täuschung vollständig. Andererseits muss sie natürlich stärker hervortreten, wenn die Zerstreuungskreise im Auge künstlich vergrössert werden. Einthoven hat das Ver-

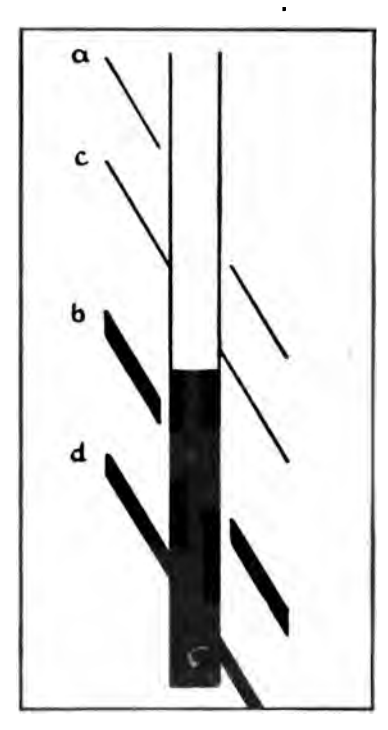


Fig 6.

1) A. a. O. S. 392.

dienst, zuerst hierauf aufmerksam gemacht zu haben[1]). Es ist jedoch gar nicht nothwendig, mit Einthoven ein objectives, unscharfes Bild von den Figuren zu entwerfen. Betrachtet man z. B. Fig. 6 durch eine gute, am besten aplanatische Lupe, so ist bei richtiger Einstellung die Täuschung sehr gering; entfernt man danach die Zeichnung vom Auge, so dass die Figur unscharf gesehen wird, so wird die Täuschung ganz auffallend mit der Entfernung wachsen.

Die Täuschung der Poggendorff'schen Figur lässt sich also vollständig durch die Irradiation erklären; ihre Grösse wächst und nimmt ab mit der Grösse der Zerstreuungskreise im Auge, und sie hört auf, wenn die Irradiation aufgehoben wird — folglich ist sie lediglich durch die Irradiation verursacht.

Das Zöllner'sche Muster ist nur eine mehrfache Wiederholung der Poggendorff'schen Figur. Wir sahen oben (vgl. Fig. 4 u. 5), wie die Hauptlinie ebenso wie die Nebenlinien in der Nähe des Scheitels ihre Lage so verändert, dass der Winkel vergrössert erscheint. Zieht man also eine Hauptlinie unter einem spitzen Winkel durch ein System paralleler Linien, so dreht sie sich überall, wo sie eine der Parallelen schneidet, so dass der Winkel grösser wird, und sie wird somit in eine Zickzacklinie verwandelt. Dies ist deutlich aus Fig. 7, *C* ersichtlich. Wird eine solche Linie als eine gerade aufgefasst, neigt sie sich in der Richtung, in welcher die Theilstrecken verlaufen. Man sieht dies in Fig. 2, *D*, wo die Zickzacklinie eine kleine Neigung nach links zeigt. Um eine Richtung beurtheilen zu können, muss man aber den Blick über die Linie hin- und herwandern lassen. Eine andere Bedeutung kommt den Augenbewegungen unzweifelhaft nicht zu; die Irradiation ist die Ursache der Richtungsveränderung, die Augenbewegungen sind nur für die Auffassung derselben nothwendig. Sobald nämlich die Irradiation aufgehoben wird, können Augenbewegungen nicht die geringste Spur der Täuschung hervorrufen. Man sieht es deutlich im Chromoskope; wenn Figur und Grund dieselbe Helligkeit haben, sind die Hauptlinien des Zöllner'schen Musters vollständig parallel. Selbstverständlich verschwindet damit auch die noniusartige Verschiebung der Nebenlinien.

Um so merkwürdiger erscheint es, dass die Täuschung in Fig. 7, *A* und *B*, noch besteht, obwohl die Irradiation hier eigentlich be-

1) Eine einfache physiologische Erklärung für verschiedene geometrisch-optische Täuschungen. Pflüger's Arch. Bd. 71 S. 1.

seitigt sein sollte, in *A* durch die Unterbrechung der Nebenlinien, in *B* durch Querstriche, die die Hauptlinie rechtwinklig schneiden. Heymans, der die letztere Figur construirt hat, findet sogar durch genaue Messungen, dass die Täuschung hier fast ebenso gross ist wie im normalen Zöllner'schen Muster (Fig. 7, *C*)[1]. Mir scheint die Täuschung viel geringer; wie dem nun aber auch sei, zwei wesentliche Unterschiede zwischen *A* und *B* einerseits, *C* andererseits können unzweifelhaft nachgewiesen werden. Erstens sind die Hauptlinien *A* und *B* beim directen Sehen nicht in Zickzacklinien verwandelt, und zweitens convergiren die beiden Linien nur dann,

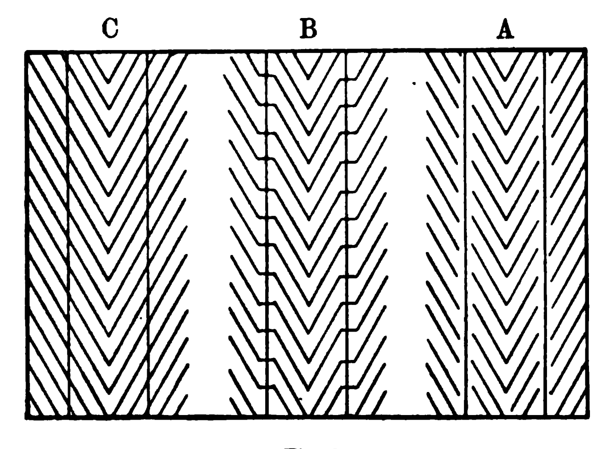


Fig. 7.

wenn man sie nicht direct betrachtet, sondern den Blick ungefähr in der Mitte der Zeichnung auf und ab wandern lässt. Sobald man dagegen die eine Hauptlinie, mit bewegtem Blicke, direct betrachtet, steht dieselbe vollständig senkrecht, und die Neigung ist jetzt auf die andere, indirect gesehene Linie übertragen, wo sie stärker als vorher hervortritt. Durch diese Beobachtungen wird die Sache verständlich. In der Peripherie der Netzhaut sind die Zerstreuungskreise nämlich bedeutend grösser als im Centrum, folglich wird auch in indirectem Sehen eine Irradiation stattfinden können, von welcher man beim directen Sehen nichts bemerkt. In Fig. 7, *A* und *B*, sind die Verhältnisse geradeso, dass sie nur unter gewissen Umständen eine Irradiation hervortreten lassen, nämlich wenn die Zerstreuungskreise so gross sind, dass sie die kleinen Zwischenräume zwischen den

1) Untersuchungen über die Zöllner'sche und die Loeb'sche Täuschung. Zeitschr. f. Psych. u. Phys. Bd. 14 S. 108 u. 117.

Hauptlinien und den Transversalen überbrücken können. Desshalb neigen sich die Linien nur dann, wenn man sie indirect betrachtet, und um so mehr, je weiter peripherisch das Bild liegt. Das Letztere gilt auch für Fig. 7, *C*; hier wird die Neigung einer Linie aber nicht aufgehoben, wenn man sie direct betrachtet. Das Hervortreten der Täuschung in Fig. 7 ist also gar kein Beweis gegen die Irradiationstheorie.

Ausser den beiden besprochenen gibt es noch eine dritte Methode, durch welche die Irradiation im Zöllner'schen Muster beseitigt werden kann, nämlich durch stereoskopische Vereinigung der Haupt- und Nebenlinien. Damit die in Fig. 4 und 5 dargestellten Contourenveränderungen stattfinden sollen, müssen beide Linien im Netzhautbilde wirklich vorhanden sein; befinden die Bilder der Linien sich dagegen je auf einer Netzhaut, so ist die Wirkung der Irradiation selbstverständlich ausgeschlossen. In Uebereinstimmung hiermit findet denn auch Witasek, der zuerst eingehende stereoskopische Untersuchungen dieser Art angestellt hat, dass die Täuschung aufgehoben wird. „Das augenblickliche Ergebniss war geradezu überraschend. Die parallelen Hauptstreifen blieben trotz Kreuzung durch die Querstreifen parallel. Und zwar war es so nicht nur bei ruhigem, auf die Fixationspunkte geheftetem Blick — der ja auch unter gewöhnlichen Umständen nach manchen Angaben die Täuschung zum Mindesten herabsetzt — sondern auch bei in beliebiger Richtung bewegtem Blick. Die Täuschung schien verschwunden[1]." Später, nachdem eine grössere Uebung im stereoskopischen Sehen erreicht war, gelang es ihm dennoch, auf kurze Zeit eine Spur der Täuschung zu erblicken, manchmal aber gar nicht, so dass diese Versuche zu gänzlicher Unentschiedenheit führten. Besser gelangen die Versuche mittelst eines Spiegelstereoskopes (Haploskopes), wo die Täuschung entschieden, aber stark herabgesetzt hervortrat. Durch Messungen constatirte er, dass die Convergenz der Hauptlinien im Haploskope durchschnittlich nur ein Viertel der Grösse erreichte, die sie im Vollbilde hatte. Die Werthe waren indessen sehr schwankend; oft war nur eine kaum messbare Spur der Täuschung vorhanden[2].

---

1) Ueber die Natur der geometrisch-optischen Täuschungen. Zeitschr. f. Psychol. Bd. 19 S. 147.

2) A. a. O. S. 155.

Benussi, der die Messungen fortgesetzt hat, findet zwar grössere, aber doch immer sehr schwankende Werthe [1]).

Wie verhält es sich nun eigentlich hiermit? Warum unterbleibt die Täuschung, wenn die Doppelbilder mittelst Prismen vereinigt werden, während sie nur herabgesetzt wird, wenn Spiegel angewandt werden? Ein solcher Unterschied zwischen Apparaten, die nothwendigerweise dasselbe Resultat ergeben müssen, macht den Verdacht rege, dass es sich hier lediglich um Instrumentfehler dreht. Entweder ist die Irradiationstheorie richtig, und dann kann weder im Prismen- noch im Spiegelstereoskope eine Spur der Täuschung vorhanden sein, oder aber die Irradiation ist nicht die alleinige Ursache, und dann muss die Täuschung mehr oder weniger in den beiden Apparaten hervortreten. Physikalisch unmöglich scheint es dagegen, dass die verschiedenen Apparate einen Unterschied in Betreff der Täuschung herbeiführen können. Um dies Räthsel zu lösen, habe ich die Sache näher untersucht.

Es gelang mir leicht, die Doppelbilder mittelst des Prismenstereoskopes zu vereinigen. Die diesbezüglichen Schwierigkeiten, die Witasek begegneten, stellen sich nur dann ein, wenn das Doppelbild dem angewandten Apparate nicht genau entspricht. Hat man aber — durch vorläufige Versuche — die richtige gegenseitige Entfernung der correspondirenden Punkte des Doppelbildes bestimmt und danach die Zeichnungen construirt, so vereinigen sich die Bilder für normale Augen auch ohne Anwendung von Fixationspunkten sehr leicht. Einen Wettstreit der Sehfelder habe ich unter diesen Umständen nie bemerkt. Von einem Vollbilde unterscheidet sich das stereoskopisch gesehene Bild nur dadurch, dass die Hauptlinien langsam über die Transversalen hin- und hergleiten. Diese Schwankungen sind aber, bei richtiger Entfernung der Bildfläche, so geringfügig, dass sie die Beobachtung gar nicht stören. Nie vermochte ich aber eine Spur der Täuschung zu sehen; die Hauptlinien sind und bleiben parallel.

Dagegen habe ich öfters eine andere Erscheinung bemerkt, die mir anfangs stark auffiel. Meine Zeichnungen waren mit grosser Genauigkeit construirt; so bildeten z. B. die Endpunkte der Transversalen Linien, die den Hauptlinien genau parallel waren. Trotz-

1) Einfluss der Farbe auf die Zöllner'sche Täuschung. Zeitschr. f. Psychol. Bd. 29 S. 403.

dem zeigte sich im stereoskopisch gesehenen Bild oft eine entschiedene Neigung zwischen diesen beiden Liniengruppen. In Fig. 8 habe ich es versucht, die Erscheinung darzustellen. *A.* ist das Doppelbild, *A. 1.* das stereoskopisch gesehene Bild. Die Hauptlinien sind hier parallel;

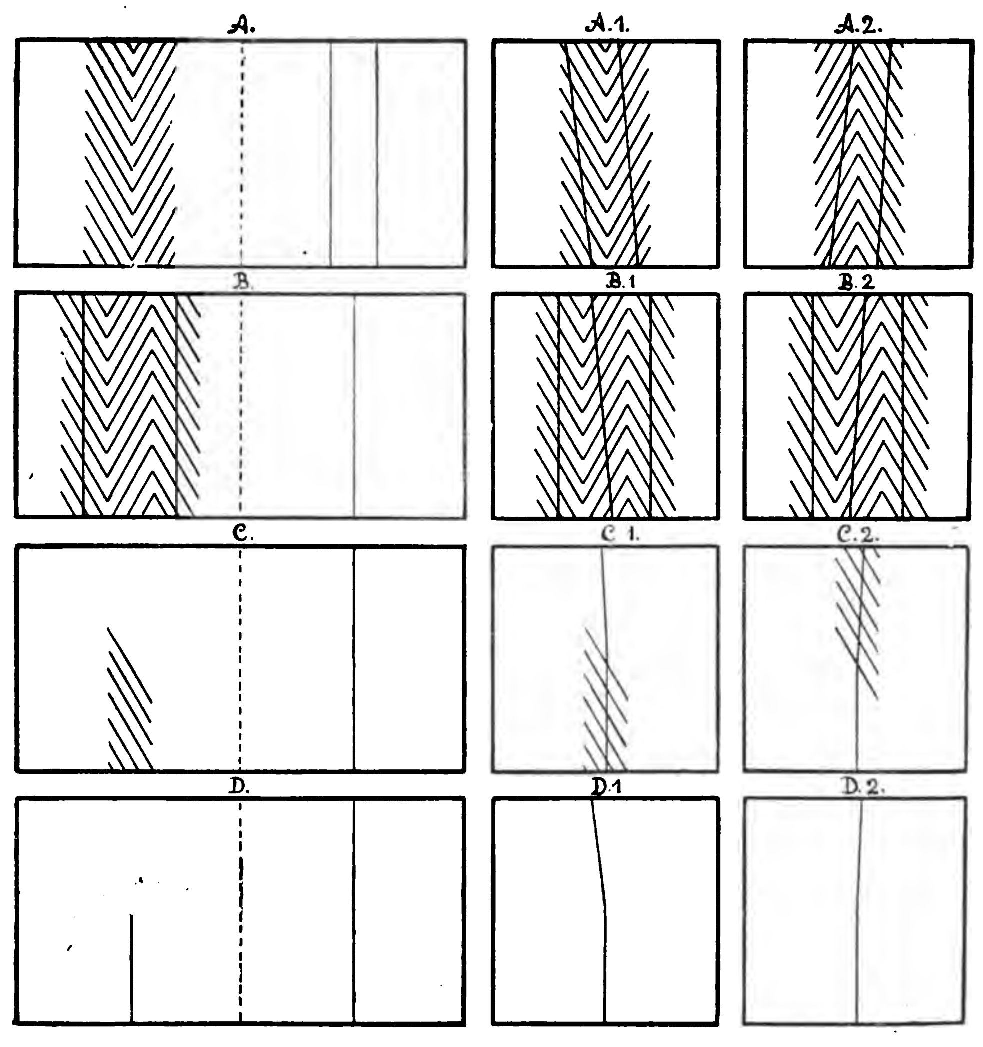


Fig. 8.

sie bilden aber einen Winkel mit den Grenzlinien der Transversalen. Ich bemerke nur, dass es unmöglich ist, durch eine Zeichnung das stereoskopische Bild richtig wiederzugeben, weil in der Zeichnung die Hauptlinien sich — wegen der Irradiation — in Zickzacklinien

verwandeln, was eben im stereoskopischen Bilde nicht der Fall ist. Dies ist indessen hier ohne Bedeutung, da es sich nur darum handelt, die sonderbare Neigung der Hauptlinien zu zeigen. Dass diese Erscheinung nichts mit der Zöllner'schen Täuschung zu thun hat, ist leicht ersichtlich; die eine Hauptlinie ist zwar im Sinne der Täuschung gedreht, die andere dagegen in entgegengesetzter Richtung. Dreht man das Bild im Apparate so, dass Rechts und Links vertauscht werden — die obere rechte Ecke liegt also jetzt unten links — so neigen sich die Hauptlinien nach der anderen Seite, wie in Fig. 8 *A. 2.* dargestellt.

Die Erscheinung trat, wie gesagt, nicht immer ein. Es stellte sich bald heraus, dass sie nur dann gesehen wurde, wenn die Bildfläche der Ebene durch die Prismenkanten nicht vollständig parallel war, so dass der obere Rand des Bildes weiter von den Augen entfernt war als der untere. Dies kommt bei den einfacheren Stereoskopen sehr leicht vor, weil die Bilder nur lose von zwei Bügeln gehalten werden. Durch willkürliche Drehung des Bildes um den unteren Rand als Achse liess sich die Neigung der Hauptlinien beliebig grösser oder kleiner machen. Die Richtung der Neigung ist ganz gesetzmässig: das von dem betrachtenden Auge entferntere Ende der Hauptlinien nähert sich dem anderen Auge, das die Linien nicht sieht. Dadurch wird die ganze Erscheinung verständlich. Wenn sich die Augen nämlich in einer gegebenen Convergenzstellung befinden, können zwei correspondirende Linien nur dann im Stereoskop zur Deckung gebracht werden, wenn die Bildfläche sich in einer ganz bestimmten Entfernung von den Augen befindet. Wird die Entfernung grösser oder kleiner, so gehen die Linien aus einander, und zwar so, dass sie im ersteren Falle eine gekreuzte Lage einnehmen (die linke Linie wird rechts gesehen), im letzteren Falle dagegen erreichen sie einander nicht (die linke Linie wird links gesehen). Dies alles ist eine einfache Folge der Lichtbrechung durch die Prismen. Es geht aber hieraus hervor, dass zwei Linien, deren verschiedene Punkte sich in verschiedener Entfernung von den Augen befinden, nicht vollständig zur Deckung gebracht werden können. Decken sich die entfernteren Punkte, so können die näheren einander nicht erreichen, und decken sich die näheren, so werden die entfernteren in der Weise aus einander gehen, dass die rechte Linie links gesehen wird und umgekehrt. Die sonderbare Neigung der Hauptlinien in Fig. 8, *A. 1.* und *A. 2.*, ist also eine einfache, leicht

erklärliche Folge davon, dass der obere und der untere Rand des Bildes sich nicht in derselben Entfernung vom Auge befinden.

Ich bemerke nur noch, was fast überflüssig zu sein scheint, dass ganz analoge Neigungen senkrechter Linien im Spiegelstereoskope (Haploskope) entstehen, sobald die Ebenen der Bilder den Spiegeln nicht vollständig parallel sind.

Es ist nun leicht ersichtlich, dass die besprochenen Neigungen der senkrechten Linien unter gegebenen Umständen sehr leicht mit der Zöllner'schen Täuschung verwechselt werden können. So z. B. bei Fig. 8 *B*. Die beiden Hauptlinien, die durch die Transversalen gezeichnet sind, neigen sich desswegen nach rechts. Wird nun mittelst des Stereoskopes eine Hauptlinie in die mittlere Gruppe von Transversalen gelegt, so kann diese leicht eine Neigung nach links erhalten, und die Zöllner'sche Täuschung tritt dem Anschein nach deutlich hervor (Fig. 8 *B. 1.*). Das ist aber nur eine Täuschung zweiter Ordnung, denn dreht man das Bild im Apparate so, dass die obere rechte Ecke unten links zu liegen kommt, so neigt sich die bewegliche Hauptlinie nach rechts, und die Täuschung verschwindet (Fig. 8 *B. 2.*). Da die Messungen Witasek's eben mittelst der Fig. 8 B. angestellt wurden, ist es verständlich, sowohl dass er die Zöllner'sche Täuschung zu sehen glaubte, als dass seine Resultate äusserst schwankend wurden. Denn die Figuren waren auf Cartonpapier gezeichnet; Papier, das sich durch Wärme, Feuchtigkeit u. dergl. biegt und krümmt, ist aber eben kein besonders geeignetes Material für Messungen, die mit einer Genauigkeit von Bogenminuten ausgeführt werden müssen. Nicht besser ist es Benussi ergangen; er stellte seine Messungen an der Fig. 8 *C.* an. Wenn die Zeichnung nicht vollständig eben ist, scheint sich die Hauptlinie im stereoskopischen Bild dort zu biegen, wo sie aus den Transversalen heraustritt (Fig. 8 *C. 1.* und *C. 2.*), und Benussi maass die Grösse dieser Knickung. Da er aber, wie Witasek, Zeichnungen auf Cartonpapier benutzte und keine Vorrichtungen getroffen hatte, um eine mathematisch genaue senkrechte Stellung und vollständige Ebenheit der Bilder zu erzielen, sind seine sehr schwankenden Resultate leicht erklärlich. Seine 5520 Einzelmessungen sind leider dessen nur ebenso viele Bestimmungen des variablen Instrumentfehlers. Dass die Knickung der Hauptlinie nicht von den Transversalen verursacht wird, geht daraus hervor, dass sie ebensowohl stattfindet, wenn die Transversalen durch eine kurze senkrechte

Linie ersetzt werden. Dann vereinigen sich im Stereoskope die beiden Linien, und die längere scheint sich dort zu biegen, wo die kürzere aufhört (Fig. 8 *D.*, *D. 1.*, *D. 2.*). Dies würde zwar — wegen der Incongruenz der Netzhäute — auch dann stattfinden, wenn die Zeichnung vollständig eben und senkrecht wäre. Da Benussi aber, durch eine Drehung der Linie, die Incongruenz compensirt hat, kann die Knickung der Linie nur durch die zufälligen Biegungen der Zeichnung, welche die Compensation wieder theilweise aufheben, verursacht sein.

Unser Resultat wird also, dass die Zöllner'sche Täuschung durch die Irradiation erklärt werden kann, und dass sie thatsächlich auch unterbleibt, wenn die Irradiation ausgeschlossen wird, sowohl im Chromoskope wie bei der stereoskopischen Vereinigung der Bilder. Folglich wird die Täuschung nur durch die Irradiation verursacht.

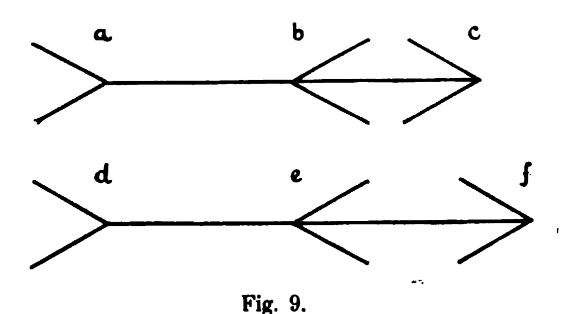


Fig. 9.

Bei den im Vorhergehenden betrachteten Figuren besteht die Täuschung darin, dass die Lage der Linien falsch aufgefasst wird. In anderen Fällen dreht es sich um die Schätzung von linearen Grössen, so z. B. bei der Müller-Lyer'schen Täuschung. Unzweifelhaft wirkt die Irradiation auch hier zur Täuschung mit. Fig. 9 *a b c* stellt die normale Müller-Lyer'sche Figur dar. Die Scheitel *a* und *c* werden durch Irradiation nach links verschoben, *b* dagegen nach rechts, folglich muss die Strecke *a b* grösser als *b c* erscheinen. Die Irradiation kann aber unmöglich so enorme Grössenveränderungen hervorbringen, wie sie hier stattfinden. Fig. 9 *d e f* zeigt die Figur, wie sie gezeichnet werden muss, damit die beiden Hälften meinem Auge gleich gross erscheinen. Der Unterschied zwischen den scheinbaren und den wirklichen Längen der Linien ist so bedeutend, dass man a priori behaupten darf, die Irradiation ist nicht die einzige Ursache. Wird die Fig. 9 im Chromoskope an-

gebracht, sieht man denn auch leicht, dass die Täuschung fast unverändert bestehen bleibt. *ef* ist wohl ein wenig länger als *de* geworden, weil die Wirkung der Irradiation im Chromoskope aufgehoben wird; *bc* scheint aber noch viel kürzer als *ab* zu sein. Es wirken also hier, ausser der Irradiation, noch andere Ursachen mit, die wir vorläufig gar nicht kennen. Für die Förderung der Wissenschaft ist es unzweifelhaft viel besser, dies zuzugeben, als durch klangvolle lateinische Benennungen die Illusion hervorzubringen, dass eine psychologische Erklärung gegeben sei.

Eine Bemerkung zur Untersuchung von C. Hess über das Anklingen der Lichtempfindung.

Von

Sigm. Exner,
Professor der Physiologie in Wien.

Die in der letzten Zeit publicirten Beobachtungen von C. Hess über ein wellenartiges Abklingen von Helligkeits- und Farbenempfindungen haben mit Recht Interesse erweckt. Mit demselben Thema beschäftigt sich auch die eben erst erschienene Untersuchung dieses Autors[1]), indem sie weiterhin die Vorgänge beim Beginne der Einwirkung eines Netzhautbildes, also das sogenannte Anklingen der Lichtempfindung, in den Kreis ihrer Betrachtungen zieht. Blos diesem Theile der Abhandlung gelten die folgenden Bemerkungen, zu denen ich mich berechtigt fühle, da Hess meine schon aus dem Jahre 1868 stammende und im Laboratorium von Helmholtz durchgeführte Untersuchung über das genannte Anklingen[2]) citirt, die von mir damals gegebene Curve des Erregungsverlaufes copirt, um sie mit einer selbstgezeichneten zu vergleichen und so zu folgendem Schluss zu gelangen:

„Ich konnte mich davon überzeugen, dass weder für verhältnissmässig geringe noch für sehr hohe Lichtstärken jene eben erwähnten Angaben der Helmholtz'schen Schule zu Recht bestehen. Es lässt sich leicht zeigen, dass der Verlauf des ‚Anklingens' der Erregung bei constant bleibendem Lichtreize wesentlich complicirter ist, als bisher ziemlich allgemein angenommen wurde."

Durch diesen Satz, sowie durch den weiteren Verlauf der Darlegungen von Hess muss der mit dem Gegenstande weniger ver-

1) Untersuchung über den Erregungsvorgang im Sehorgan bei kurz- und bei länger dauernder Reizung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 101. 1904.

2) Ueber die zu einer Gesichtswahrnehmung nöthige Zeit. Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 58. Abth. 2. October 1868.

traute Leser den Eindruck gewinnen, dass jene alten Untersuchungen durch die neueren Methoden überholt sind und nun nur mehr die von Hess dargelegten Anschauungen Beachtung verdienen.

Es wäre das, meines Erachtens, ein schwerer Irrthum, zu dessen Verhütung das Folgende bemerkt sein möge:

a) Die von mir seiner Zeit auf Grund von Versuchen, deren Methodik hier übergangen werden kann, construirte Curve steht in keinem solchen Widerspruch mit der von Hess abgebildeten, dass sich die Differenz zwischen beiden nicht durch die Art erklären liesse, wie sie gewonnen sind. Ich habe die Bruchtheile einer Secunde bestimmt, welche nöthig sind, damit ein Netzhautbild von gegebener Helligkeit H eine Empfindung verursacht, welche gleich ist der Empfindung, die ein anderes Netzhautbild von $\frac{H}{10}, \frac{2H}{10}, \frac{3H}{10} \ldots$ bis H erzeugt, wenn letzteres so lange auf die Netzhaut wirkt, bis es das ihm zukommende Maximum der Helligkeitsempfindung hervorgerufen hat. So habe ich den ansteigenden Schenkel und den ersten Theil des absinkenden der Curve, den ersten 0,65 Secunden der Einwirkung angehörig, construirt. Es war mir ja darum zu thun, die Zeitpunkte möglichst genau zu ermitteln, in welchen die durch ein Netzhautbild von wechselnder Intensität erzeugte Erregung jeweilig ihr Maximum erreicht; mir war darum zu thun, den aufsteigenden Schenkel der Curve, den A. Fick damals als nahezu geradlinig angenommen hatte, in seiner Gestalt genau zu ermitteln, ebenso wenigstens den Anfang des absteigenden Schenkels, die relative Höhe des Gipfelpunktes bei bekanntem Wachsthum der physikalischen Helligkeit festzustellen u. s. w., was alles in befriedigender Weise gelungen war.

Demgegenüber hat Hess nach dem Gedächtnissbild eines subjectiven Eindruckes, den er erhält, wenn er einen weissen Papierstreifen auf dunklem Grunde vor seinem Auge vorbeiführt, eine Curve gezeichnet, deren Ordinaten und Abscissen in ihrer Grösse ausschliesslich geschätzt sind, so dass er es gar nicht versucht, die Zeitwerthe in irgend einer Weise anzugeben. Ich vermuthe — und finde in der Abhandlung von Hess nichts, was dieser Annahme widerspräche —, dass meine ganze Curve mit dem Anfang, circa der ersten Hälfte des ersten Wellenberges in der Curve von Hess identisch ist. Allerdings verläuft der Anfang des absteigenden Schenkels meiner Curve weniger steil als der der Hess'schen Curve, aber letztere ist ja nur nach der Schätzung

construirt, und da es sich um den Verlauf innerhalb einer nach Hundertsteln oder wenigen Zehnteln einer Secunde zählenden Dauer handelt, ist ein Irrthum bei der Schätzung wohl nicht ausgeschlossen. Uebrigens kann ich hervorheben, dass ich immer über die Steilheit dieses absteigenden Schenkels, wie ich sie ermittelt hatte, verwundert war, was jetzt seine Erklärung fände, wenn die Behauptung von Hess über die tiefe Einsenkung, welche der ersten Erhebung der Curve folgt, auch für meine Versuchsanordnung sich als richtig erweisen würde.

Hess war also nicht berechtigt, zu sagen, er gebe eine Abbildung der Curve, „um den wesentlichen Unterschied der von uns beobachteten Thatsachen von der bisher fast allgemein gültigen Auffassung der Helmholtz'schen Schule wenigstens in der Hauptsache zu veranschaulichen". Wenn er eine Curve zeichnet, die den Verlauf der Erregung auf einer Abscissenaxe versinnlicht, deren Werthe etwa zehn Mal so klein sind wie die der Curve der Helmholtz'schen Schule[1]), wenn letztere ausserdem nur etwa das erste Achtundzwanzigstel der anderen Curve darstellt, dann ist es freilich leicht, die Unähnlichkeit dem Leser vor Augen zu führen.

b) Ich halte es im Interesse einer ernsten Pflege unserer experimentellen Wissenschaften für unstatthaft, dass jeder Forscher, wenn er mit irgend einer Methode eine neue Thatsache gefunden hat, die ihm mit einer schon länger bekannten in Widerspruch zu stehen scheint, sofort die letztere als Resultat einer Täuschung erklärt. Wollen wir nicht einer ziellosen Polemik und einem unfruchtbaren Betrieb der Wissenschaft verfallen, bei welchem die Lehrsätze täglich wechseln, wie der Inhalt einer Speisekarte, so müssen wir der alten, aus der Joh. Müller'schen Schule überkommenen Regel folgen, dass in einem solchen Falle die alte Thatsache mit den zu ihrer Feststellung verwendeten Methoden nachzuprüfen ist. Erweist sie sich dann als falsch, so ist sie zu verwerfen; geben aber die alten Methoden das alte Resultat, dann erwächst Aufklärung und Fortschritt durch die Ermittlung der Gründe, aus welchen die alte und die neue Methode verschiedene Ergebnisse liefern.

Ich habe seiner Zeit die Bruchtheile einer Secunde bestimmt, während welcher ein Netzhautbild von bekannter physikalischer Helligkeit auf die Netzhaut wirken muss, damit es eine gegebene

---

1) Ich kenne keine andere einschlägige Curve aus dieser Schule als die meine.

Helligkeitsempfindung hervorrufe, wobei dasselbe, wie besondere optische Einrichtungen erzielten, in allen seinen Theilen gleichzeitig auftrat und dann wieder in allen seinen Theilen gleichzeitig verschwand, so dass jede Verschiebung principiell ausgeschlossen war.

Hess untersucht die Helligkeitsempfindung, die das Netzhautbild eines bewegten Streifen hervorruft, das also verschiedene Netzhautstellen zu verschiedenen Zeiten in stetiger örtlicher und zeitlicher Aufeinanderfolge trifft.

Hat Hess ein Recht, vorauszusetzen, dass die eine Methode genau dieselben Resultate geben muss wie die audere? Ist es ihm nicht bekannt, dass die Wahrnehmung von Bewegungen auf einer besonderen Art von Empfindungen [1]) beruht? Erzeugen doch die gesehenen Bewegungen auch negative Nachbilder, wie die gesehenen Helligkeiten! Ist es ganz ausgeschlossen, dass diese beiden Netzhautempfindungen sich gegenseitig irgendwie beeinflussen? Oder, abgesehen davon, muss ich Hess daran erinnern, dass benachbarte Netzhautstellen sich in den von ihnen gelieferten Empfindungen gegenseitig beeinflussen können: Weiss Hess so sicher, dass die erste dunkle Phase seines Helligkeitseindruckes nicht verursacht ist durch die plötzliche starke Erregung der benachbarten, bisdahin ruhenden Netzhautantheile?

Gerade nach den Anschauungen über Netzhauterregung, welche Hess vertritt, wäre es so ausgeschlossen nicht, dass der Rand des vorrückenden Streifenbildes, eine mächtige Wirkung auf die ruhenden Netzhautelemente ausübend, die benachbarten, schon früher erregten in ihrer Thätigkeit herabsetzt. Das wäre dann eine dunkle Phase, die nur bei dem Versuche von Hess und niemals bei meinem Versuche zu erwarten wäre.

Ich bin weit entfernt, zu behaupten, dass sich das Resultat von Hess so erklärt; ich führe dies nur zur Stütze meiner Behauptung an, dass Hess kein Recht hatte, auf Grund seiner Resultate die Resultate Anderer, auf anderem Wege gefunden, in Frage zu stellen.

Uebrigens muss ich erklären, dass ich die Frage des Anklingens und Abklingens einer Netzhautbewegung nicht zu jenen rechne, die

---

1) Vergl. Sigm. Exner, Das Sehen von Bewegungen und die Theorie des zusammengesetzten Auges. Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 72. Abth. 3. 1875.

sich auf Grund der Erfahrungen an bewegten Netzhautbildern, die Hess allein benutzte, befriedigend beantworten lassen. Die Bewegung complicirt das Problem ungemein. Ich erinnere nur an die alten Beobachtungen der subjectiven Farben, der „Lichtschattenfigur“ (Purkinje), des „Zapfenmosaik“ (Czermak) u. s. w., die an rotirenden Scheiben mit schwarzen und weissen Sectoren beobachtet wurden, oder an die scheinbaren Verkrümmungen von bewegten Linien, die an der Grenze der Wahrnehmbarkeit stehen (v. Fleischl), u. s. w.

c) Ehe die bestehenden Lehren über Anklingen und Abklingen der Lichtempfindung über Bord geworfen werden, hätte sich Hess darüber Klarheit schaffen müssen, wie seine neuen Lehren mit dem Talbot-Plateau'schen Satz in Einklang zu bringen sind. Es ist nun eben eine Thatsache, dass eine rotirende Scheibe mit schwarzen und weissen Sectoren bei zunehmender Geschwindigkeit sich der Helligkeit $^1/_2$, $^1/_3$, $^1/_4$ u. s. w. nähert, wenn die Helligkeit der weissen zu den schwarzen 1:1, 1:2, 1:3 u. s. w. ist. A. Fick hat schon vor vielen Jahren aus diesen Erscheinungen Schlüsse auf das An- und Abklingen der Lichtempfindung gezogen, und ich habe nach der experimentellen Construction des aufsteigenden Astes der Curve auf Grund des Talbot'schen Satzes die Curve des Abklingens ermittelt für den Fall, dass das Netzhautbild in dem Momente entfernt wird, in welchem das Anklingen das Maximum der Erregung erreicht[1]). Mein Bruder Karl Exner[2]) hat weiterhin nachgewiesen, dass diese Curve des Absinkens der Erregung, unter der Voraussetzung der Richtigkeit des Talbot'schen Satzes, und einer anderen von mir ermittelten Thatsache[3]) congruent ist mit der Curve des Ansteigens. Denkt man sich in dem Versuche von Hess das Netzhautbild entfernt (also seinen Streifen entsprechend verschmälert) in dem Momente, in welchem die Erregung das erste Maximum erreicht hat, so gelten alle jene Betrachtungen, die ich für meine Curve im gleichen Falle angestellt habe. Da ist aber nirgends eine Oscillation der Erregung vorhanden. Ich erkläre, es wäre wissenschaftliche

1) Bemerkungen über intermittirende Netzhautreizung. Pflüger's Arch. Bd. 3.

2) Ueber die Curven des Anklingens und des Abklingens der Lichtempfindung. Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 62 Abth. 2.

3) l. c.

Pflicht von Hess gewesen, zu sagen, was hier falsch ist, meine Betrachtungen, die Rechnung meines Bruders oder der Talbot'sche Satz, bevor er das Ganze für falsch erklärte.

Ehe also die alten, wie mir scheint, auf gutem Grunde ruhenden Ergebnisse als irrig nachgewiesen sind und die Vereinigung der neuen Auffassung mit den Consequenzen des Talbot-Plateau'schen Satzes erbracht ist, lehren die Resultate der Beobachtungen von Hess eine ganz interessante, unter bestimmten Umständen, vielleicht auch nur für gewisse Menschen, auftretende subjective Erscheinung, die aber zu den allgemeinen Schlüssen, die er daraus gezogen, durchaus nicht berechtigt.

Ueber die elektrische Erregung des Muskels.

Von

J. L. Hoorweg, Utrecht.

(Mit 1 Textfigur.)

1. Bis jetzt habe ich in allen meinen Untersuchungen ausschliesslich die Rolle des Nerven beachtet. Die des Muskels war bis jetzt bloss der des Galvanometers vergleichbar, mit welchem man bei vielen elektrischen Versuchen die Grösse der Wirkung misst; und weil der Muskel sowohl auf positive wie auf negative Strömen mit derselben Zuckung reagirt, habe ich oft den Muskel mit einem Elektrodynamometer oder einem Hitzdrahtgalvanometer verglichen. Diesen Standpunkt habe ich eingenommen, weil doch die Contraction des Muskels beinahe ohne Ausnahme nicht durch directe, sondern durch indirecte Erregung veranlasst wird. Zwar unterscheidet man in der Elektrotherapie beide Arten von Erregung, aber es ist bekannt, dass jeder Muskel dort am leichtesten erregt wird, wo Nervenäste sich der Oberfläche des Muskels nähern, und dass es selbst noch eine offene Frage ist, ob Curare wohl im Stande ist, die indirecte Erregung gänzlich aufzuheben. Aus diesem Grunde habe ich alle Erregung der Muskeln wie eine indirecte, vom Nerven aus veranlasste Erregung angesehen. Leider ist mir dadurch bis jetzt die grosse Bedeutung der Versuche entgangen, die Engelmann 1871 am Ureter des Kaninchen angestellt hat[1]).

Im Ureter haben wir nach Engelmann eine einzelne, colossale, hohle Muskelfaser ohne motorische Nerven zu erblicken. In diesem Organe ist also die indirecte Reizung ganz und gar ausgeschlossen, und doch zeigt es deutliche, durch elektrische Reizung veranlasste Contractionen.

Es überraschte mich nun in hohem Maasse, als ich bei aufmerksamer Lectüre der Engelmann'schen Abhandlung entdeckte, dass für dieses Organ dasselbe Gesetz, das ich für die indirecte Reizung gefunden habe, Geltung hat.

1) Pflüger's Archiv Bd. 3.

Ich habe es bis jetzt nicht so eingesehen, es ist aber nicht weniger wahr: das von mir 1891 aus Versuchen am lebendigen Menschen deducirte Gesetz ist schon 1871 von Engelmann für die elektrische Reizung des Ureters bewiesen.

2. Das Gesetz:

$$\eta = \alpha \int_0^t i e^{-\beta t} dt$$

enthält, wie G. Weiss bemerkt, drei Hypothesen:

a) Die elementare Erregung ist der Stromstärke i proportional;

b) es besteht ein Decrement $e^{-\beta t}$;

c) die elementaren Erregungen summiren sich zu einer Totalerregung.

Was die erste Hypothese betrifft, so verweise ich auf die ersten Versuche Engelmann's[1]), wo Engelmann sich die Frage stellt: Wie lange Zeit muss ein Strom von bestimmter Stärke geschlossen bleiben, um überhaupt Contraction zu veranlassen, und in welcher Abhängigkeit steht diese Zeit von der Stromstärke? Tabelle VI S. 265 gibt die Antwort auf dieser Frage, welche Antwort Engelmann folgendermaassen formulirt: Die Schliessungscontraction kommt nur dann zu Stande, wenn die Stromesdauer eine gewisse Grenze überschreitet. Diese Grenze liegt um so tiefer, je stärker der Strom."

Es wundert mich, dass man nicht direct eingesehen hat, wie diese Antwort das alte du Bois-Reymond'sche Gesetz mit einem Schlage umwirft; nach diesem Gesetze wirkt doch nur die Stromschwankung erregend, und ist die Zeit, die der Strom in seinem constanten Werth verharrt, ohne Bedeutung.

Mit meinem Gesetze ist sie aber in gutem Einklang, denn dieses gibt für die Anwendung constanter Ströme:

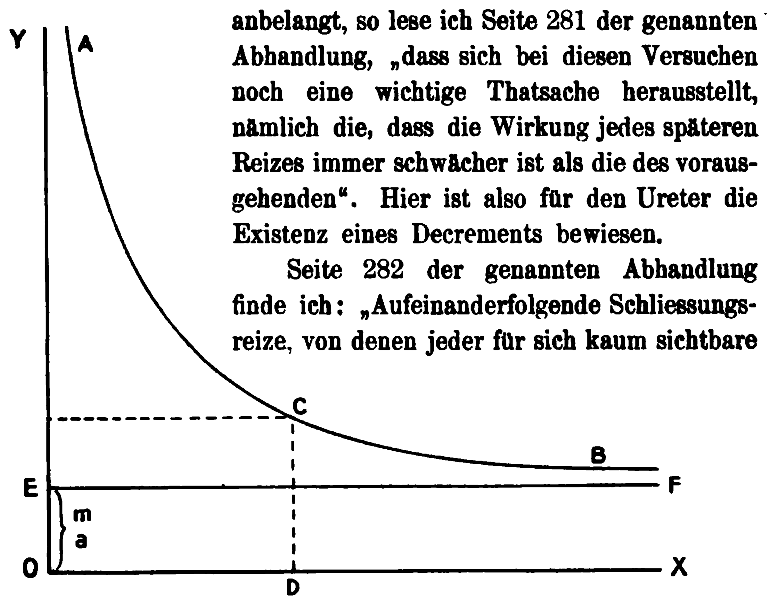
$$Im = \frac{m}{\alpha\left(1-e^{-\beta T}\right)},$$

in welcher Formel Im die für die minimale Zuckung nothwendige Stromstärke und T die dazu nothwendige Zeit bezeichnet. Obige Formel gibt beifolgende Curve AB (Fig. 1), in welcher die Zeit die Abscisse und die Stromstärke die Ordinate bildet. Zu der Zeit $T = OD$ gehört also die minimale Intensität $I = DC$, und man sieht jetzt deutlich, dass die zur minimalen Contraction nothwendige Zeitdauer um so kleiner ist, je grösser I.

1) l. c. S. 264.

Wenn man sich die in Tabelle Seite 266 gegebenen Zahlen in graphischer Weise vorstellt, erhält man die Curve *AB* in Figur 1.

Hieraus geht hervor, dass die erste Hypothese für die Erregung des Ureters angenommen werden kann. Was die zweite Hypothese anbelangt, so lese ich Seite 281 der genannten Abhandlung, „dass sich bei diesen Versuchen noch eine wichtige Thatsache herausstellt, nämlich die, dass die Wirkung jedes späteren Reizes immer schwächer ist als die des vorausgehenden". Hier ist also für den Ureter die Existenz eines Decrements bewiesen.



Seite 282 der genannten Abhandlung finde ich: „Aufeinanderfolgende Schliessungsreize, von denen jeder für sich kaum sichtbare Wirkung hervorbringt, können durch Addition ihrer Wirkungen Contraction veranlassen. Die Zusammenziehung tritt um so früher ein, je kürzer die Intervalle zwischen den einzelnen Reizungen sind."

Diese Worte enthalten den Beweis, dass im Ureter die Summation der einzelnen Differentialerregungen zu einer einzelnen Integralerregung, wie es mein Gesetz verlangt, wirklich stattfindet.

Somit sind alle drei der genannten Hypothesen, auf welche mein Gesetz sich stützt, hier thatsächlich bewiesen. Für den Ureter gilt ohne Zweifel das Gesetz:

$$\eta = \alpha \int_0^t i e^{-\beta t} dt.$$

3. Früher habe ich die eigenthümliche Gestalt dieses Gesetzes der Kernleiterwirkung der Nerven zugeschrieben und ward in dieser Meinung verstärkt, als ich bei einem gewöhnlichen gläsernen Kernleiter durch Condensatorversuche die bekannte Formel:

$$P = AR + \frac{B}{C}$$

wiederfand.

Jetzt aber, da auch der Muskel selber dem gleichen Gesetze folgt, verliert diese Hypothese viel an ihrer Bedeutung, weil doch die Structur des Muskels von der eines Kernleiters ganz verschieden ist. Das nämliche Bedenken hat man früher auch für die marklosen Nerven geltend gemacht, aber, wie ich schon 1899[1]) bemerkt habe, die von Apathy und Bethe[2]) entdeckten Neurofibrillen können recht gut die Function des Kerndrahtes eines Kernleiters erfüllen. Wie man aber in einer Muskelfaser einen Kerndraht ausfindig machen kann, ist mir nicht deutlich. Bis spätere Versuche vielleicht das Gegentheil beweisen, müssen wir annehmen, der Muskel sei kein Kernleiter, und das Decrement $e^{-\beta t}$ meines Gesetzes rührt also auch nicht von irgend einer Kernleitung her.

Was wir hier finden, ist eine auffallende Identität der Nerven- und der Muskelerregung, eine Identität, die früher, als du Bois Reymond die Existenz elektrotonischer Ströme im Muskel leugnete, nicht so auffallend war, später aber immer deutlicher hervortrat und zur Sicherheit ansteigt, wenn man die von Burdon Sanderson[3]) an curaresirten Muskeln und von Gotch[4]) an Nerven beobachteten elektrischen Erscheinungen mit einander vergleicht. Diese Identität zwingt uns zu der Annahme:

1. entweder dass auch die Fortleitung der Muskelerregung von elektrischer Natur sei,
2. oder dass die elektrische Theorie der Nervenleitung nicht mit der Wirklichkeit stimmt, dass also die Ausbreitung des Elektrotonus von der eigentlichen Erregungswelle im Grunde verschieden ist.

Für mich hat die erste Hypothese die grösste Anziehungskraft, die meisten Physiologen sind aber Anhänger und Vertheidiger der zweiten. Im heutigen Standpunkt der Wissenschaft ist es also erwünscht, zu zeigen, dass mein Gesetz diese elektrische Theorie ganz entbehren kann.

Nun hat Hermann[5]) mit grossem Scharfsinn ein Bedenken gegen meine Gesetze entwickelt, das mir im Anfange viel

---

1) Archives Teyler Sere II t. 6 p. 67.

2) Mitth. d. Zool. Stat. Neapel 1897. Siehe auch: Voigt in Centralbl. f. allgem. Pathol. u. Anat. Bd. 13 S. 129. 1902.

3) Journ. of Physiology vol. 23. 1898.

4) Journ. of Physiology vol. 28. 1902.

5) Pflüger's Archiv Bd. 85 S. 103.

Sorge machte, und das ich derzeit nur mit Hülfe der elektrischen Theorie der Nervenerregung zu beseitigen vermöchte.

Hermann bemerkt, dass mein Gesetz zwar für positive und negative Ströme auch positive und negative Werthe liefert, der Muskel aber auf beide durch dieselbe Contraction reagirt. Hieraus geht hervor, dass in meiner Berechnung der erregenden Wirkung der Wechselströme die Integration in der Weise ausgeführt werden sollte, dass der Effect der positiven und negativen Ferme sich addiren, während ich bei meiner Integration dieselben subtrahirt hätte. Hieraus würde folgen, dass die Integration irrthümlich zu dem Ausdrucke

$$\frac{\alpha p}{p^2 + \beta^2}$$

geführt hat, während die richtige Rechnung geben würde:

$$\frac{\alpha p}{p^2 + \beta^2} \times \frac{1 + e^{-\beta \frac{\pi}{p}}}{1 - e^{-\beta \frac{\pi}{p}}},$$

einen Ausdruck, der mit dem Versuche streitige Resultate liefert. In meiner Antwort[1]) habe ich der Richtigkeit der Hermann'schen Berechnung zugestimmt, aber bemerkt, dass zwar der Muskel gewöhnlich auf positive und negative Ströme in derselben Weise reagirt, dass es aber möglich sei, dass positive und negative Nervenreize einander abschwächen, solange die Erregungen im Nerven selber vor sich gehen, ohne noch den Muskel erreicht zu haben. Mich stützend auf die elektrische Theorie der Nervenleitung erblickte ich in der Fortpflanzung der Erregung bloss eine Bewegung der Elektricität, und alsdann ist es begreiflich, dass positive und negative Elektricität einander abschwächen. Zur Stütze dieser Behauptung führte ich dann die Versuche G. Weiss'[2]) an, nach welchen schnell auf einander folgende Ströme von entgegengesetzter Richtung einander wirklich abschwächten. Später aber theilte G. Weiss mit, dass diese Abschwächung ausserordentlich klein war, und dass sie überdies gleich gross war für + 10 — 2; + 10 — 5 und + 10 — 8 und ebenfalls für:

+ 20 — 10
und — 10 + 20,

1) Pflüger's Archiv Bd. 87 S. 97.
2) Journ. de phys. et pathol. générale 1902.

dass also die gleiche Abschwächung entstand sowohl, wenn die schwächere gross oder klein war, als wenn die schwächere der grösseren voranging oder dieser folgte.

Diese beiden sonderbaren Resultate habe ich dem zugeschrieben, dass bei den Weiss'schen Versuchen der schwächere Stromstoss zu schwach war, eine merkliche Aenderung zu Wege zu bringen, und desshalb habe ich G. Weiss gebeten, die Versuche mit zwei Stromstössen zu wiederholen, von welchen jeder für sich kräftig genug ist, die Zuckung auszulösen. Bis jetzt hat G. Weiss diesen Versuch noch nicht angestellt, und also sind wir noch im Unsicheren über die gegenseitige Wirkung zweier entgegengesetzter Ströme von kurzer Dauer.

Ich habe diesen Mangel unserer Kenntniss bedauert und glaubte wirklich, dass mein Gesetz diese Abschwächung bestimmt postulirte, ebenso wie ich auch meinte, der elektrischen Theorie der Nervenleitung zu bedürfen. Später habe ich aber eingesehen, dass dem nicht so sei, und dass mein Gesetz ganz gut beider Hypothesen entbehren kann. Ich habe nämlich die Bedeutung der Hermann-schen Bemerkung zu hoch angeschlagen. Die Integration von 0 bis ω ist nur Schein, nicht Wirklichkeit. Dem Decrement $e^{-\beta t}$ zu Folge nimmt die erregende Wirkung eines Stromes schnell mit der Zeit ab. Nach meinen Versuchen ist bisweilen schon in $^1/_{48}$ Secunde diese Wirkung wieder auf den millionsten Theil der anfänglichen Grösse gefallen. Desshalb kann auch jeder Strom nur an seinem Anfange wirken. Hier bei Wechselströmen ist nur die erste Erhebung wirksam. Wir müssen also nicht von 0 bis ω, sondern von 0 bis $\frac{T}{4}$ integriren und finden dann:

$$\eta = \alpha A \times \frac{p}{p^2 + \beta^2} \left\{ 1 - \frac{\beta}{p} e^{-\frac{\beta\pi}{2p}} \right\};$$

$\frac{\beta}{p} e^{-\frac{\beta\pi}{2p}}$ ist aber ein Ausdruck, der sich für grosse Werthe von p schnell der Null nähert: für hochfrequente Wechselströme können wir also schreiben:

$$\eta = \alpha A \times \frac{p}{p^2 + \beta^2},$$

was auch völlig mit meiner früheren Formel übereinstimmt.

Die Integration von 0 bis ω ist also desshalb erlaubt, weil alle später als $\frac{T}{4}$ kommenden Glieder vernachlässigt werden können.

Es ist eine Ausbreitung der Integrationsgrenze, wie sie in derartigen Fällen zur Vereinfachung der Rechnung vielfach in der Mathematik angewendet wird. Ohne jede andere Hülfshypothese als die, von welcher oben bewiesen ist, dass sie für den Ureter zutrifft, kann das Gesetz zusammengesetzt werden, und dadurch gewinnt es bedeutend in Werth.

Neuerdings[1]) hat Martin Gildemeister aus Königsberg dieses Gesetz einer scharfen Kritik unterworfen. Wir wollen die Bemerkungen Gildemeister's jede für sich beantworten, wenn auch in anderer Reihenfolge. Seite 221 wiederholt Gildemeister die Behauptung von G. Weiss, dass ich Reize, die unter der Schwelle liegen, nicht berücksichtige. Diese Behauptung ist ganz irrig und mit dem ganzen Geist meines Gesetzes in offenbarem Widerspruch. Dass G. Weiss diese Behauptung ausgesprochen hat, findet darin seinen Grund, dass ich kein Vertrauen habe in Versuche mit zwei Stromstössen, von welchen nur einer wirksam ist, nicht weil der schwache Stromstoss nicht wirkt, sondern weil er so schwach wirkt, dass dadurch das gesuchte Resultat: Abschwächung oder nicht, unsicher und zweifelhaft wird. Ein zweites Bedenken findet man Seite 221 sub 1 der Gildemeister'schen Abhandlung. Es betrifft die schon oben besprochene Bemerkung Hermann's und meine Antwort darauf. Nach dem oben Gesagten verliert diese Bemerkung jetzt ihre Bedeutung.

Eine dritte Bemerkung Gildemeister's zeigt deutlich, wie gross die Abneigung der Königsberger Schule gegen dies Gesetz ist.

Gildemeister beschreibt S. 207—211 eine Reihe gut erdachter Versuche über das Verhalten des Nerven bei Momentanschliessung und bei Zeitschliessung und berechnet dann aus diesen Versuchen den v. Kries'schen Reizungsdivisor D, der das Verhältniss der in beiden Fällen nothwendigen minimalen Intensität, I_m und I_z, andeutet. Gildemeister berechnet dann weiter aus meinem Gesetze denselben Divisor auf: $D = 1 + \frac{\beta\theta}{2}$ und vergleicht nun diese Formel mit dem Resultate seiner Versuche. Die Uebereinstimmung ist auffallend. Beide liefern eine gerade Linie, die die Y-Achse im Punkte $D = 1$ durchschneidet. Weil aber die Linie des Versuches (S. 211 Fig. 5) einen kleinen Knick zeigt, welchen

1) Pflüger's Archiv Bd. 101 S. 203.

sehen zu lassen Gildemeister genöthigt ist, den ersten Theil der Figur auf grösserem Maasssstabe zu zeichnen, wird nun das Gesetz als ganz unrichtig beiseite gestellt. Jeder aber, der selber einmal dergleichen Versuche angestellt hat und bekannt ist mit den vielen dabei unvermeidlichen Versuchsfehlern, wird wohl in diesen Versuchen Gildemeister's eine Bestätigung des Gesetzes erblicken. Ganz anders steht es mit der letzten Bemerkung Gildemeister's auf S. 220 Tab. a. Für diese bin ich Gildemeister Dank schuldig, denn sie ist die Veranlassung gewesen, dass ich meine Meinung über die Bedeutung der Coëfficienten α und β geändert habe.

Bis jetzt habe ich immer die Bedeutung des Decrements $e^{-\beta t}$ darin gesucht, dass die Empfindlichkeit des Nerven für die elektrische Erregung durch den Strom selber stark und schnell herabgesetzt würde. Desshalb nannte ich α den anfänglichen Empfindlichkeitscoëfficienten und β den Extinctionscoëfficienten der Empfindlichkeit, weil dieser in der Zeit t von α auf $\alpha e^{-\beta t}$ herabgesunken war. Zu dieser Vorstellung bin ich gelangt, weil bei allen meinen Versuchen nur ein einziger Strom vorhanden war, und dann ist diese Vorstellung eine ganz natürliche. Gildemeister denkt sich aber zwei Ströme, von welchen der eine auf den anderen superponirt wird, und findet dann unter Anwendung meines Gesetzes recht sonderbare Resultate. Genau solche Versuche, wie Gildemeister sich denkt, hat Pflüger bei seiner classischen Untersuchung des Elektrotonus wirklich vollführt. Man findet sie in Abschnitt VI und VII des bekannten Werkes dieses Forschers[1]) beschrieben. Hierbei zeigt sich deutlich, dass die Empfindlichkeit für die Erregung zwar durch Elektrotonus beeinflusst wird, dass aber niemals der eine Strom die Empfindlichkeit des Nerven für einen folgenden vernichtet. Nur wenn der erste Strom ausserordentlich stark ist, bleiben durch Ausbreitung des Anelektrotonus die Zuckungen aus. Wenn man aber diesen polarisirenden starken Strom schnell durch einen schwächeren ersetzt, so ist zugleich wieder die Empfindlichkeit für den zweiten Strom zurückgekehrt. Die Empfindlichkeit ist dann durch Katelektrotonus selbst erhöht.

Wir müssen also die alte Vorstellung verwerthen und forthin unterscheiden zwischen der Empfindlichkeit des Nerven und der

---

1) Untersuchungen über die Physiologie des Elektrotonus von Pflüger. Berlin 1889.

erregenden Kraft eines vorhandenen Stromes. Nicht also der Empfindlichkeitscoëfficient α nimmt ab, wohl aber die zeitliche erregende Kraft $\alpha i e^{-\beta t}$ des reizenden Stromes, und jeder neue Strom erzeugt wieder eine neue Erregungswelle, die in derselben Weise wie die erste schnell mit der Zeit erlöscht. Der Empfindlichkeitscoëfficient α bleibt constant und wird nur durch die elektrotonische Wirkung des vorhergehenden Stromes beeinflusst. Also verursachen zwei einander superponirte Ströme von verschiedener Intensität zwei verschiedene Erregungen:

$$\eta_1 = \alpha_1 \int_0^\omega i_1 \, e^{-\beta t} dt$$

$$\text{und } \eta_2 = \alpha_2 \int_0^\omega i_2 \, e^{-\beta t} dt.$$

Diese beiden Erregungen lösen, wenn sie zeitlich weit auseinander liegen, zwei gesonderte Zuckungen aus; folgen sie aber schnell auf einander, so verschmelzen beide Zuckungen zu einem Tetanus. Nach den Versuchen Pflüger's ist $\alpha_2 > \alpha_1$, falls i_1 sehr klein, und $\alpha_2 < \alpha_1$, falls i_1 sehr gross. Hiermit ist auch die letzte Einwendung Gildemeister's beseitigt.

5. Im „Journal de physiologie et de pathologie générale" hat G. Weiss in einer Reihe von Arbeiten ein neues, einfaches Gesetz entwickelt, für welches dieser Forscher ebenfalls eine allgemeine Bedeutung beansprucht. Es ist die Formel:

$$Q = a + b t,$$

in welcher Q die für die minimale Zuckung nothwendige Quantität Elektricität und t die Zeit, in welcher diese Quantität dem Nerven oder dem Muskel zugeführt wird, bedeutet.

Seiner Einfachheit wegen besitzt dies Gesetz viele Vorzüge vor dem meinigen und ist denn auch schnell von vielen französischen Untersuchern angenommen worden.

In verschiedenen Abhandlungen[1]) habe ich versucht, zu zeigen, dass

1. das Weiss'sche Gesetz nur für sehr kurze Stromstösse gilt und in diesem Falle aus meinem Gesetze direct deducirt werden kann;
2. dass es für Zeitreize und für Mukelströme zu ganz irrigen Resultaten führt.

1) Journal de Physiol. et de Pathol. générale. Juillet 1903.

Noch ein Mal will ich hier meinen Standpunkt diesem Gesetz gegenüber klar machen.

Die Formel:

$$Q = a + bt \quad \ldots\ldots\ldots (1)$$

ist von G. Weiss an Versuchen mit kurzdauernden constanten Strömen deducirt worden. Desshalb kann man auch ganz richtig die Formel ebenso gut in folgender Weise schreiben:

$$I = \frac{a}{t} + b \quad \ldots\ldots\ldots (2)$$

oder, falls der galvanische Widerstand constant bleibt:

$$P = \frac{a_1}{t} + b_1 \quad \ldots\ldots\ldots (3)$$

Die Formel (1) stellt eine gerade Linie vor, die im Punkte a die Y-Achse schneidet; Formel (2) ist eine gleichschenklige Hyperbel, deren Asymptote von der Y-Achse und einer der X-Achse parallelen Geraden gebildet wird.

Dieselben Resultate habe ich nun schon 1891, also 10 Jahre früher, durch meine Condensatorversuche gefunden. Auch hier wird die Quantität von einer die Y-Achse durchschneidenden Geraden und die minimale Polspannung von einer gleichschenkligen Hyperbel abgebildet[1]). Bei den Condensatorversuchen wird bekanntlich die Zeit t der Entladung oder der Ladung durch die Zeitconstante CR gemessen, und meine Formel:

$$Q = ACR + B$$

ist also mit der Weiss'schen identisch. Es war auch nicht anders zu erwarten, denn seit Faraday wissen wir, dass die Elektricitäten verschiedener Quellen nur durch das Zeichen, das Potential und die Quantität verschieden sind. Ob man die kurzdauernden elektrischen Reize durch Condensatorladungen oder mit dem Carabiner von Weiss oder auch mit der Fallmaschine von Lapicque[2]) veranlasst, muss vollkommen gleichgültig sein.

Für kurzdauernde Stromstösse bietet denn auch das Weiss'sche Gesetz gute Dienste und verdient selbst den Vorzug vor dem meinigen. Ob es, wie Lapicque behauptet, für äusserst kleine Zeitdauer noch einer kleinen Correctur bedarf, ist nicht sicher, denn Lapicque gibt bei seinen Versuchen nur die Polspannung an und

1) Nederlandsche Tijdshrift voor Geneeskunde. Jaargang 1891.

2) Journ. de physiol. et pathol. générale 1903.

nimmt also die absolute Constanz des Widerstandes an, was nicht möglich ist, falls die Elektroden in den contrahirenden Muskel selber eingesteckt sind. Weiter gibt auch für die Inductionsstösse das Weiss'sche Gesetz richtige Resultate.

Die Sache ändert sich aber, wenn man mit Hülfe dieses Gesetzes die reizende Wirkung der Schliessung eines constanten Stromes berechnen will. Man kann doch für t nicht die ganze beliebig lange Zeit wählen, während welcher der Strom den Nerven durchfliesst! Ebenso wenig ist es zulässig, für t die Zeit der Schliessung zu wählen, weil dann die Formel (2) für eine schnelle Schliessung einen grösseren Werth für J liefern würde, was nach allen Versuchen streitig ist. Die beiden Formeln (1) und (2) verlieren in diesem Falle ihre Gültigkeit. Zweitens lässt sich leicht zeigen, dass die Weiss'schen Formeln niemals eine Erklärung dafür geben können, dass es für Wechselströme eine optimale Frequenz gibt, für welche der Nerv oder der Muskel am empfindlichsten ist. Nach dem Weiss'schen Gesetze würde die Empfindlichkeit für die erregende Wirkung der Wechselströme mit der Frequenz stetig und ununterbrochen abnehmen. Es bestehen also zwei starke Gründe, derentwegen ich dem Weiss-schen Gesetze eine allgemeine Bedeutung absprechen muss.

Im Obigen habe ich hoffentlich aber gezeigt, dass mein Gesetz, das man künftighin besser das Engelmann'sche Gesetz nennen möchte, sowohl für Muskeln wie für Nerven gute Resultate liefert. Mein Bestreben wird jetzt sein, dieses Gesetz mit den neuen Versuchen J. Bernstein's[1]) und mit den neuen Ansichten Brünings'[2]) in Einklang zu bringen.

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 92. 1902.

2) Pflüger's Archiv. Dec. 1903.

Ueber Anfangs- und Endzuckung bei Reizung mittelst frequenter Wechselströme.

Von

Dr. **J. K. A. Wertheim Salomonson.**

(Mit 2 Textfiguren.)

Von Bernstein wurde beobachtet, dass bei Reizung eines Froschpräparates mit frequenten Inductionsstössen nicht immer ein einfacher Tetanus erzeugt wird, sondern dass sehr oft bloss eine Anfangszuckung auftritt. Die Erscheinung ist um so deutlicher, je grösser die Unterbrechungszahl ist. Umgekehrt verschwindet die Anfangszuckung, und sehen wir bloss einen reinen Tetanus, wenn die Frequenz der Unterbrechungen unter ein bestimmtes Maass sinkt. Bernstein fand für die Grenze etwa 200—300 Einzelreize pro Secunde. Die Erscheinung tritt auf bei directer und bei undirecter Reizung, bei unversehrten blutdurchströmten oder bei curarisirten oder bei ausgeschnittenen Muskeln. — Sie ist seit Bernstein's Mittheilung von zahlreichen Forschern gesehen worden, u. a. von Grützner, von Kries, Roth, Schönlein u. A., und gehört zweifellos zu den gut constatirten Factis. Grünhagen und Engelmann fanden, dass manchmal ausser einer Anfangszuckung auch eine Endzuckung bei Unterbrechung der Reizung erhalten wurde.

Während die Erscheinung sehr oft gesehen ist, besteht bis jetzt keine endgültige Erklärung für das Zustandekommen. Man nimmt wohl meistens an, dass bei zunehmender Frequenz der Einzelreize zuletzt der Fall erreicht ward, „bei dem sich die einzelnen Reize so summiren, dass ihre Wirkung auf den Nerven, sei es auf den Muskel direct, sich gleich verhalten, wie wenn das betreffende Muskelpräparat in den Kreis eines constanten Stromes aufgenommen würde, so dass also bei Öffnung und Schliessung desselben Einzelzuckung einträte; ausserdem lässt sich aber ein Fall denken, bei dem der einzelne Reiz eine so minimal kleine Zeit dauert, dass die molekulären Umänderungen, die wir uns mit dem Vorgange der Er-

regung verknüpft denken, mehr Zeit in Anspruch nehmen, als die Dauer des Reizes beträgt, dass also in Folge dessen gar keine nach aussen sichtbare Wirkung der Reizung eintritt." (Roth.)

Während anfangs die Beginnzuckung als eine wirkliche Einzelzuckung betrachtet wurde, sah man bald, dass es sich meistens weniger um eine Zuckung als vielmehr um einen kurzen Anfangstetanus handelte, wie sowohl von Roth als neuerdings wieder von Hofmann betont wurde. Es stimmt die Höhe der Anfangscontraction fast immer mehr mit einer übermaximalen Zuckung überein: dieselbe ist zu gross für eine Einzelzuckung. — Ueber das Entstehen der Anfangszuckung erhielten wir wenig Aufklärung. Insbesondere vertraten die letzten Mittheilungen, in denen von einer Anfangszuckung die Rede war (Wedensky, Hofmann), die Ansicht, dass es sich dabei um eine rein physiologische Erscheinung handle, über deren Natur noch wenig Klarheit herrscht. Im Folgenden werde ich zu zeigen versuchen, dass bei dem landläufigen Experimentationsmodus einige physikalische Ursachen das Zustandekommen veranlassen können, während ich dahingestellt lassen werde, ob ausserdem noch ein physiologischer Grund in Frage kommt.

Bekanntlich wird das Einschalten und Ausschalten des erregenden Stromes in den Nerven oder den Muskel bewirkt, indem man entweder den Strom durch das Präparat durch Oeffnung eines gut leitenden Nebenschlusses herstellt oder durch Schliessung abblendet, oder aber indem man den Stromkreis des Nerven öffnet oder schliesst. Beide Methoden haben eine verschiedene physikalische Bedeutung, wie wir bald sehen werden. Bevor wir diese beiden Methoden näher erörtern, weisen wir zuerst darauf hin, dass von den verschiedenen Elektricitätserregern hier nur der Inductionsapparat betrachtet werden braucht. In der secundären Spirale werden E.-M.-K.-K. erregt, die bei geschlossenem secundärem Stromkreise Ströme erzeugen. Bei geöffneter secundärer Spirale zeigen sich Spannungserscheinungen, die bei genügender Grösse ein Elektrometer zur Divergenz bringen können. Nähert man einen elektrischen Gegenstand einer Polklemme, dann sieht man bei genügender Annäherung kleine Funken überschlagen, oder es geht Elektricität von einem Leiter auf einen andern über. Es hatte sich also Elektricität auf der Polklemme der Spirale angehäuft. Folglich besitzt die Spirale das Vermögen, Elektricität vorübergehend anzusammeln, d. h. sie besitzt Capacität. Von den weiteren physikalischen Eigenschaften der

Spirale erwähne ich noch, dass dieselbe Selbstinduction und Widerstand besitzt.

Die Eigenschaft der Capacität ist thatsächlich über jeden Theil der Spirale ziemlich gleichmässig vertheilt. Bei der Erörterung der Erscheinungen werden wir zuerst annehmen, dass die Capacität nur an den Enden der Spirale vorhanden ist.

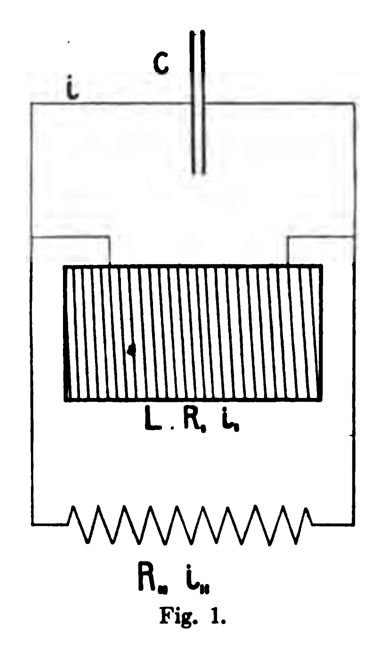


Fig. 1.

Sobald ein Nebenschluss an dem Nerven oder Muskel geöffnet wird, haben wir also ein Stromschema, wie die Figur 1 zeigt. Wir werden jetzt annehmen, dass eine einfache Störung des elektrischen Gleichgewichtes in dem Stromkreis stattfindet. — Es sei

C die Capacität;
L der Selbstinductionscoëfficient;
R_1 der Widerstand der secundären Spirale;
R_2 der Widerstand des Präparates;
q die Ladung der Capacität;
i der Condensatorstrom;
i_1 der Strom in der secundären Spirale;
i_2 der Strom im Präparat.

Wir können jetzt die folgenden Beziehungen aufstellen:

$$i = i_1 + i_2 \quad \ldots \ldots \ldots \quad (1)$$

$$R_2 i_2 = \frac{q}{C} \quad \ldots \ldots \ldots \quad (2)$$

$$i = -\frac{dq}{dt} \quad \ldots \ldots \ldots \quad (3)$$

$$L\frac{di_1}{dt} + R_1 i_1 = \frac{q}{C} \quad \ldots \ldots \quad (4)$$

Aus (1) und (3) folgt:

$$i_1 = -\frac{dq}{dt} - \frac{q}{R_2 C} \quad \ldots \ldots \quad (5)$$

Nach Differenzirung nach t:

$$\frac{di_1}{dt} = -\frac{d^2q}{dt^2} - \frac{1}{R_2 C}\frac{dq}{dt} \quad \ldots \ldots \quad (6)$$

Nach Substitution der Werthe für i_1 und $\frac{di_1}{dt}$ aus (5) und (6) in (4) erhalten wir:

$$\frac{d^2q}{dt^2} + \left(\frac{1}{R_2C} + \frac{R_1}{L}\right)\frac{dq}{dt} + \left(\frac{R_1}{LR_2C} + \frac{1}{LC}\right) q = 0\,. \quad (7)$$

und nach einmaliger und zweimaliger Differenzirung von (2) und Substitution in (7) bekommen wir

$$\frac{d^2i_2}{dt^2} + \left(\frac{1}{R_2C} + \frac{R_1}{L}\right)\frac{di_2}{dt} + \left(\frac{R_1}{LR_2C} + \frac{1}{LC}\right) i_2 = 0\,. \quad (8)$$

Hätten wir sogleich eine sinusoidale E.-M.-K. eingeführt, so hätten wir statt (8) eine Gleichung erhalten von der Form:

$$\frac{d^2 i_2}{dt_2} + \left(\frac{1}{R_2C} + \frac{R_1}{L}\right)\frac{di_2}{dt} + \left(\frac{R_1}{LR_2C} + \frac{1}{LC}\right) i_2 = \frac{kE\omega \cos \omega t}{L} \quad (9)$$

Stellen wir in die beiden Gleichungen (8) und (9)

$$C_{11} = C\,\frac{R_2}{R_1 + R_2} \text{ und } R_{11} = R_1 + \frac{L}{R_2C}\,. \quad . \quad (10),$$

so wird in beiden das erste Glied:

$$\frac{d^2i_2}{dt^2} + \frac{R_{11}}{L}\cdot\frac{di_2}{dt} + \frac{1}{LC_{11}} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (11),$$

und wir haben die bekannte lineare Gleichung zweiter Ordnung mit constanten Coëfficienten. Die vollständige Lösung der Gleichung (9) besteht aus der Summe der Complementfunction, die man bekommt nach Integrirung der Gleichung (8) und des besonderen Integrals. Hätten wir statt einer reinen sinusoidalen eine beliebige andere E.-M.-K. eingeführt, so hätten wir immer eine Lösung erhalten, die als Complementfunction das vollständige Integral der Gleichung (8) enthält.

Die Complementfunction ist von der Form:

$$A\,\varepsilon^{-\frac{R_{11}}{2L}t} \sin\left\{\sqrt{\frac{1}{LC_{11}} - \frac{R_{11}^2}{4L^2}}\cdot t + \vartheta\right\} \quad . \quad . \quad (12),$$

da doch wohl immer bei den physiologischen Inductoren $4L > R_{11}^2 C_{11}$ ist.

Das vollständige Integral von (9) ist folglich:

$$i_2 = \frac{kE}{\sqrt{R_{11}^2 + \left(\frac{1}{C_{11}\omega} - L\omega\right)^2}} \sin(\omega t + \varphi)$$

$$+ A\,\varepsilon^{-\frac{R_{11}}{2L}t} \sin\left(\sqrt{\frac{1}{LC_{11}} - \frac{R_{11}^2}{4L^2}}\, t + \vartheta\right) \quad . \quad . \quad (13)$$

Von grösstem Interesse ist es, dass die Einführung einer beliebigen alternirenden E.-M.-K. in den secundären Stromkreis stets begleitet wird von elektrischen Schwingungen mit abnehmender Amplitude, während deren Periode bloss von den physischen Grössen des Instrumentariums abhängig ist.

Wenn wir also durch Oeffnung eines Nebenschlusses plötzlich das Präparat von einem Wechselstrom durchfliessen lassen, so wird im ersten Augenblick des Durchfliessens der Strom thatsächlich beträchtlich intensiver sein als nachher (Fig. 2).

Die Frage, warum die Erscheinung bloss bei frequenten Wechselströmen oder Unterbrechungen zu Tage tritt und nicht bei weniger frequenten Strömen, während doch die Complementfunction, d. h. die

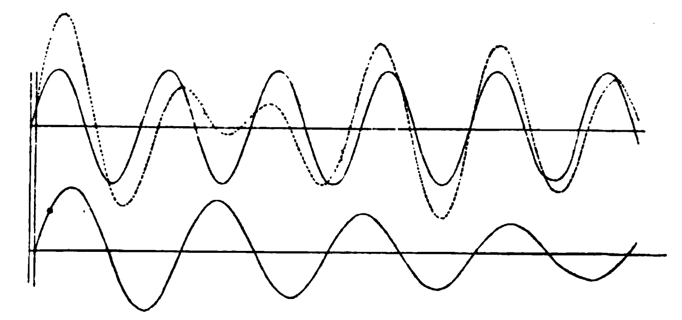


Fig. 2. Die obere gezogene Curve stellt die ungedämpfte sinusoidale inducirte E.-M.-K. dar. Die untere gezogene Curve zeigt die Complementfunction als eine ziemlich stark gedämpfte Sinusoide. Nach etwa 20 Perioden ist dieselbe praktisch geschwunden, und es bleibt nur das besondere Integral, die obere reine Sinusoide übrig. — Die punktirte Linie zeigt, wie im Anfang die Stromcurve thatsächlich aussieht.

gedämpften Eigenschwingungen in beiden Fällen vorhanden ist, lässt sich in folgender Weise beantworten.

Bei sehr langsamen Schwingungen des Interruptors tritt bei jeder einzelnen Unterbrechung die Complementfunction auf. Nur wenn die Unterbrechungen so schnell sind, dass man den inducirten Strom als einen Wechselstrom betrachten darf, kommen die gedämpften Eigenoscillationen bei Stromschliessung zu Tage. Ein zweiter Grund findet sich in der Thatsache, dass der Reizwerth frequenter Wechselströme geringer ist als bei weniger frequenten Wechselströmen, während leicht erwiesen werden kann, dass die Intensität oder die Amplitude der Eigenschwingungen nur von der maximalen Intensität des inducirten Stromes abhängt und nicht von deren Frequenz. Während also bei gleichbleibender Intensität des-

selben, jedoch bei zunehmender Periode der Reizwerth herabsinkt, bleibt der Reizwerth der gedämpften Eigenschwingungen immer derselbe. Bei immer zunehmender Frequenz wird also schliesslich der Punkt erreicht, wo die ungedämpften Wechselströme nicht mehr erregend wirken und nur noch die erregende Wirkung der bloss im Anfang des Reizversuches vorhandenen gedämpften Eigenschwingungen vorhanden ist. Da die Dämpfung eine ziemlich erhebliche ist, so dass kaum mehr als 10—15 wahrnehmbare Schwingungen zusammen in vielleicht 0,005 Secunde auftreten, so muss sich die Wirkung gänzlich auf eine Anfangswirkung beschränken. Von der Grösse der Dämpfung und von der Intensität der Einzelschwingungen wird es schliesslich abhängen, ob wir eine Anfangszuckung oder einen Anfangstetanus erhalten. Ich habe thatsächlich beide beobachtet.

Für meine Erklärung kann ich noch verschiedene weitere Argumente anführen. Zuerst die Thatsache, dass die Schwingungen, welche durch die Complementfunction dargestellt werden, schon im Jahre 1869 von Helmholtz beobachtet und gemessen wurden. Er fand bei einer bestimmten Secundärrolle, nachdem er dieselbe mit einer kleinen Leydener Flasche verbunden hatte, Oscillationen von einer Periode von $^1/_{1500}$ bis $^1/_{2160}$ Secunde. Wurde die Spirale ohne irgend welche zugefügte Capacität benutzt, dann beobachtete er ebenfalls Oscillationen, wobei die Periode allerdings bis auf $^1/_{7800}$ Secunde gesunken war. Schätzen wir die Capacität der Leydener Flasche auf etwa 0,001 Mikrofarad, dann ist die Capacität der von Helmholtz benutzten Spirale von der Grössenordnung von 10^{-4} Mikrofarad.

Aus der Formel (13) ersehen wir sogleich, dass die Dämpfung der Anfangsoscillationen durch den Factor $e^{-\frac{R_{11}}{2L}t}$ ausgedrückt wird. Falls wir L erheblich kleiner machen, wird die Dämpfung immer grösser. Zwar wird dabei auch R kleiner, aber weniger schnell, da L wächst mit der Quadratzahl der Windungen, wenn R bloss mit der einfachen Windungszahl nahezu proportional erachtet werden kann. Nehmen wir also kleinere Secundärspiralen, so sind die Anfangsoscillationen immer stärker gedämpft und somit ihr physiologischer Werth ein geringerer. Durch genügende Verkleinerung der Dimensionen des Inductionsapparates, wobei ich zurückgegangen bin bis auf eine secundäre Spirale mit 225 Windungen in einer Lage, von 6 cm Länge und 2 cm Durchmesser, ist es mir gelungen, bei

mehr als 20000 Wechseln pro Secunde die Anfangszuckung gänzlich zu unterdrücken. Bei höheren Frequenzen trat sie allerdings wieder auf.

Ein noch einfacheres Mittel, die Anfangszuckung bei jeder Frequenz unmöglich zu machen, so dass man nur den beabsichtigten Effect des inducirten Wechselstromes bekommt, besteht darin, dass man die secundäre Spirale kurz schliesst durch einen Widerstand von etwa 1 bis 10 Ω. Man reizt das Präparat, indem man die Elektroden an die Enden des eingeschalteten Widerstandes anlegt. Bei dieser Anordnung ist es überhaupt unmöglich, eine Anfangszuckung zu bekommen.

Bei der zuerst betrachteten Anordnung, wobei also das Präparat an die Klemme der secundären Spirale angelegt wurde und die Erregung durch Oeffnen einer gutleitenden Nebenschlinge des Präparates geschah, bekommen wir nur Anfangszuckung oder Tetanus und niemals Oeffnungscontractionen. Oeffnet man jedoch den Nebenschluss und bewirkt man die Reizung, indem der primäre Strom vorübergehend geschlossen und wieder geöffnet wird, so bekommt man Anfangszuckung oder Tetanus und Oeffnungszuckung oder Tetanus.

Auch das Verschwinden der inducirenden E.-M.-K. wird dann begleitet von dem Auftreten der Complementfunction. Meistenfalls ist die Oeffnungszuckung schwächer als die Anfangszuckung, da dieselbe nur von der Complementfunction herrührt, während letztere von der gleichzeitigen Wirkung eines subminimalen Wechselstromes plus der Complementfunction verursacht wird.

Wir werden jetzt noch den Fall betrachten, dass die Erregung stattfindet, indem man den Stromkreis der secundären Spirale, in den auch das Präparat eingeschaltet ist, schliesst und öffnet.

Bei dieser Anordnung treten auch eine Anfangszuckung und eine Oeffnungszuckung oder Tetanus auf, wenn die Frequenz des Wechselstromes eine genügend hohe ist. Die Erscheinung bei dieser Anordnung habe ich nicht bei Reizung eines Froschschenkels, sondern bei der Reizung meines eigenen Adductor pollicis zuerst gesehen. Ich bemerkte, dass bei hohen Frequenzen [etwa 60000 Wechsel pro Secunde[1])] die tetanische Contraction nicht auftrat und auch keine

1) Ueber die Einrichtung zum Hervorbringen dieser Wechselströme ausserordentlich hoher Frequenz beabsichtige ich baldigst ausführlich in diesem Archiv zu berichten.

Empfindung von dem Durchfliessen des Stromes bestand. In dem Augenblick des Schliessens oder des Oeffnens und noch mehr beim Aufsetzen der Elektrode entstand eine intensiv stechende Empfindung, und trat eine kräftige Contraction auf. Je langsamer die Elektrode auf die Haut gesetzt wurde, um so deutlicher trat die Erscheinung auf. Dabei wurde ein leises Knistern gehört, und sah ich auch winzige Fünkchen an die Unterbrecherstelle. Solange die Funken sichtbar waren, dauerte die Contraction, und ich konnte schliesslich durch Einschaltung einer Funkenstrecke von 0,1 mm leicht einen längerdauernden, allerdings etwas unregelmässigen Tetanus erzielen.

Auch hier ist es wieder eine Capacitätserscheinung, die das Phänomen zu Stande bringt. Bei vollständig geöffneter Spirale entwickeln sich kräftige Eigenschwingungen der Elektricität in der secundären Spirale, falls nur Resonanz mit der Periode der gezwungenen Oscillationen vorhanden ist. In diesem Falle kann die Spannung eine so hohe werden, dass Funken überspringen und ein relativ kräftiger Strom durch den Körper oder das Präparat fliesst. Bei geschlossener Spirale ist die Wirkung der Capacität eine erheblich geringere, und es steigt jetzt der scheinbare Widerstand $\sqrt{R^2 + \omega^2 L^2}$ der secundären Spirale auf einen so hohen Werth, dass die Stromstärke stark herabgesetzt wird. Die betreffende Erscheinung ist schon von physikalischer Seite beleuchtet worden von H. Andriessen.

Ich glaube im Obigen gezeigt zu haben, dass thatsächlich die Anfangs- und Endcontraction bei Reizung mit frequenten Wechselströmen als eine physikalische Erscheinung zu betrachten ist. Ob auch noch physiologische Ursachen dafür bestehen, scheint mir zweifelhaft.

Literatur.

Bernstein, Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Nerven- und Muskelsystem S. 100 ff. Heidelberg 1871.

v. Kries, Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg Bd. 8 S. 2.

Roth, Pflüger's Archiv Bd. 42.

Schoenlein, Du Bois-Reymond's Archiv 1882 S. 2.

Grünhagen, Pflüger's Archiv Bd. 6 S. 157.
Engelmann, Pflüger's Archiv Bd. 3, 4, 17, 29.
Wedensky, Pflüger's Archiv Bd. 82.
Hofmann, Pflüger's Archiv Bd. 93, 95.
v. Helmholtz, Ueber elektrische Oscillationen. Wissensch. Abh. Bd. 1, S. 530. 1869.
H. Andriessen, Ueber oscillatorische Ladungsströme bei Wechselstrom. Drude's Annalen Bd. 7 S. 912. 1902.

Erwiderung an Dr. R. Mayr.

Von

O. Zoth (Innsbruck).

Nachdem E. Reimann zuerst in einem Gymnasialprogramme [1]), dann über mehrfach ausgedrückten Wunsch in erweiterter und umgearbeiteter Form in der Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane [2]) seine sorgfältige Zusammenstellung der Literatur über die scheinbare Grösse der Gestirne und Form des Himmelsgewölbes nebst einer ausführlichen Kritik [3]) der verschiedenen vorliegenden Anschauungen über den Gegenstand veröffentlicht hatte, bringt R. Mayr in diesem Archive [4]), vorzüglich auf Reimann, aber auch auf anderen vorliegenden Kritiken fussend, in anderer Anordnung einen Auszug aus jener Zusammenstellung und wiederum eine Kritik der verschiedenen vorliegenden Anschauungen über den Gegenstand, dabei besonders die neueren Publikationen von Filehne, Reimann [5]), Zehender und mir [6]) berücksichtigend und kritisch beleuchtend, wie dies von Reimann, Zehender und mir ebenfalls schon, jedoch in anderer Form und Weise, versucht und ausgeführt worden ist.

Ich muss mich nun zu meinem Bedauern kurz mit dieser „kritischen Beleuchtung“ befassen, aber eben nicht weiter, als sie mich betrifft. Auf Mayr's „neue Betrachtungen“ einzugehen, unterlasse ich und stelle es vollkommen den physiologischen und sinnesphysiologischen Fachgenossen anheim, frei zwischen den bereits vorliegenden Erklärungen, darunter auch meinem bescheidenen Versuche, und Mayr's Ausführungen zu wählen, die er als „Erklärung“ bezeichnet.

---

1) Progr. des Kgl. Gymnasiums zu Hirschberg i. Schl. 1901.

2) Bd. 30 S. 1 und 161. 1902.

3) Zusätze hiezu folgten im Programme desselben Gymnasiums, Ostern 1903.

4) Bd. 101 H. 7/8 S. 349. 1904.

5) Dessen zweite Programmabhandlung scheint Mayr nicht bekannt geworden zu sein.

6) Dieses Archiv Bd. 78 S. 363 (I). 1899 und Bd. 88 S. 201 (II). 1902.

Was ich gegen Mayr's „kritische Beleuchtung" vorzubringen habe, ist kurz folgendes: Zunächst verwahre ich mich gegen unrichtiges Zitieren und unrichtige Wiedergabe des von mir Gesagten. So wird S. 374 unter einem Anführungszeichen (das zweite fehlt) ein von Mayr zusammengestelltes Extrakt aus einer Schlussfolgerung vorgebracht, die Mayr als „kompliciert" bezeichnet. Nun zugegeben, dass sie kompliciert ist, warum verwendet Mayr anstatt dieses selbstgefertigten Extraktes aus einem von mir angeführten Briefe, den ich im Jahre 1900 geschrieben hatte, nicht lieber das, was ich eine Seite weiter mit den Worten eingeleitet habe: „Ich glaube heute dem Vorstehenden, in meinem damaligen Briefe Ausgeführten, vielleicht eine präcisere Fassung in folgender Form geben zu können"? — Übrigens bezieht sich diese „komplicierte" Schlussfolgerung nicht, wie man nach Mayr leicht glauben könnte, auf meine Erklärung der scheinbaren Grösse der Gestirne in verschiedenen Höhen, die ja sehr einfach ist, und auch nicht auf meine Erklärung der scheinbaren Form des Himmelsgewölbes, die ja auch sehr einfach ist, sondern diese Schlussfolgerung geht darauf hinaus, die Erklärungen für die beiden Erscheinungen miteinander in Einklang zu bringen und so weit als möglich auf das gemeinsame Prinzip des Einflusses der Blickrichtung zurückzuführen. Dass das komplizierter ist, als einfach zu statuieren: „Meiner Überzeugung nach haben die zwei Phänomene überhaupt nichts miteinander gemeinsam" [1]), muss zugegeben werden. — Auch die zwischen zwei Anführungszeichen zitierten Stellen S. 378 und 381 sind zum Teile umstilisiert und mit willkürlichen Auslassungen vorgeführt. Das ist vollkommen unstatthaft. Wenn die von Mayr hinweggelassenen Zwischenglieder und Erörterungen in meinen Schlüssen überflüssig gewesen wären, dann hätte ich sie selbst weglassen können!

S. 375 belehrt Mayr: „Bei der Erklärung der Täuschung über die Entfernung des Mondes übersieht Zoth offenbar, dass uns ein und dasselbe Objekt nie bald grösser, bald kleiner erscheint" [2]), und gleich darauf: „Wir sehen es zwar je nach seiner Entfernung unter verschiedenen Sehwinkeln, aber wir halten [2]) es deshalb nie für grösser oder kleiner, sondern nur näher oder ferner." „Er-

1) Mayr, l. c. S. 376.

2) Von mir gesperrt.

scheinen“ und „Dafürhalten“ werden hier offen vertauscht! Das ist denn doch nicht zulässig. Was als mein „Übersehen“ hingestellt wird, ist eine allbekannte Erscheinung, ebenso bekannt, wie dass wir bekannte Objekte in verschiedenen Entfernungen nicht für gleich gross halten!

Die Schlussfolgerung für die scheinbare Form des Himmelsgewölbes, welche Mayr mir bemängelt, ist, wie ich schon seinerzeit angeführt hatte[1]), abgesehen von der daran gar nichts ändernden Einführung des Blickrichtungsmomentes, bereits vor 150 Jahren von R. Smith ausgesprochen und seither allgemein angenommen und durch neue Versuche bestätigt worden. Mayr erklärt, es habe „offenbar gar keinen Sinn, zu fragen: Wie gross erscheinen uns gleiche Bogenstücke am Himmel in verschiedenen Höhen? Es hat vielmehr nur einen Sinn, zu fragen: Wie gross sind die Bogenstücke wirklich, welche uns in verschiedener Höhe gleich gross erscheinen?“ [2]) Wer hat denn das erste „gefragt“? Wozu diese Erklärung, über die sich übrigens mit Rücksicht auf ihre Begründung noch reden liesse? Der gewöhnlich verwendete Satz, dass gleiche Bogenstücke in verschiedenen Höhen verschieden gross erscheinen, ist doch nur eine unmittelbare logische Folge davon, dass verschieden grosse Bogenstücke in verschiedenen Höhen gleich gross erscheinen!

S. 377 führt Mayr weiter folgendes an: „Infolge dieses Vorganges müsse nun, schliesst Zoth, beim Erheben des Blickes zur Einstellung des Auges für die Ferne ein Konvergenzimpuls ausgeübt werden, der auch mit entsprechender Akkommodationsänderung[3]) verbunden sein dürfte.“ Hingegen schrieb ich an der angezogenen Stelle[4]): „. . . der zunächst mit dem ihm entsprechenden Accommodationsimpulse verbunden sein dürfte. Durch relative Accommodationsentspannung kann dann allerdings die Einstellung für die Ferne, trotz des bestehenden Convergenz-Impulses wieder hergestellt werden[5]).“ Das ist denn doch etwas anderes! Und weiterhin setze ich den „Akkommodationsimpuls“, wo er noch vorkommt, immer in Klammern

---

1) I S. 392 und II S. 219/20.
2) S. 376.
3) Von mir hier gesperrt.
4) I S. 393/4.
5) Von mir hier gesperrt.

mit Fragezeichen und führe in einer Fussnote[1]) noch im besonderen aus: „Es ist fraglich, ob dieser Accommodationsimpuls bei der schliesslichen Täuschung über die Grösse des Bildes mitwirkt, da er behufs scharfer Einstellung des entfernten Objektes durch einen entsprechenden Entspannungsimpuls aufgehoben werden muss[2]). Immerhin ist es denkbar, dass nur der eine dieser beiden Impulse in Bezug auf die resultirende Täuschung wirksam wird. Da aber die Annahme des Konvergenzimpulses allein für unsere Erklärung vorläufig ausreicht, soll zunächst immer nur dieser allein genannt werden[2]).“ Es ist also wohl zum mindesten überflüssig, dass Mayr noch weiter gegen die von ihm hervorgezogene Akkommodationsänderung ankämpft und z. B. S. 378 belehrt: „Beim hochstehenden Monde würde nun Konvergenzimpuls und damit Akkommodation auf grössere Nähe stattfinden. Der Mond würde also nicht mehr scharf gesehen. Dann müsste er aber eher grösser erscheinen als kleiner (Vermehrung der Irradiation!).“ Kurz darauf findet aber Mayr doch endlich selber, „dass übrigens Zoth selbst die Akkommodation nicht mit in die Betrachtungen ziehen wollte“[3]); er hätte das nach dem Angeführten wahrlich früher finden können!

S. 377 erklärt sich Mayr für „nicht kompetent“, über die Richtigkeit der physiologischen Grundlagen meiner, wie er es nennt, Theorie zu urteilen, und beginnt gleich darauf: „Nun soll beim Mond aus dem Konvergenzimpuls eine Grössentäuschung folgen. Die Konvergenz der Augenachsen hängt nun aber doch nicht mit der Grösse eines Objektes zusammen, sondern einzig und allein mit seiner Entfernung[4]).“ Hier wird einmal ganz offen Konvergenzimpuls und Konvergenz der Augenachsen, dann Grössentäuschung und Grösse des Objektes vertauscht und nun weiter deduziert: „Also kann aus der Konvergenzstellung unmittelbar doch nur auf die Entfernung geschlossen werden und erst mittelbar von dieser auf die Grösse[5])“ u. s. w. Hier erstens ohne weiteres von „Schliessen“ zu sprechen, ist etwas gewagt, nachdem

1) I S. 394.

2) Von mir hier gesperrt.

3) S. 378.

4) Ausser „Grösse“ von mir gesperrt.

5) S. 377; ausser „nur“ von mir gesperrt.

man derzeit wohl kaum mehr sagen kann, als dass es sich dabei im allgemeinen um einen im einzelnen noch nicht näher bekannten, anscheinend mit dem Konvergenzimpulse assoziierten Vorgang handelt (der vermutlich mit „Schliessen“ nichts zu tun hat!); und zweitens müsste für Mayr's Einwand, abgesehen von allem anderen, sollte er ernst genommen werden, wohl erst der Beweis geliefert werden, dass jener nicht näher bekannte Vorgang, wenn zwei verschiedene Konvergenzimpulse vorliegen, welche jedoch keine „Konvergenz der Augenachsen“ zur Folge haben, wenn es sich um Entfernungen handelt, wie bei der Betrachtung der Gestirne und des Himmelsgewölbes, ebenso verläuft wie gewöhnlich dann, wenn nach der Konvergenzstellung die Entfernung und Grösse näherer Objekte wahrgenommen wird (nicht: „auf die Entfernung“ und „erst mittelbar von dieser auf die Grösse“ geschlossen wird!). — Mayr lässt bei der Vorbringung seiner Bedenken auch die Erscheinungen und geläufigen Erklärungen der verschiedenen bekannten Mikropsieformen ausser acht, auf die ich auch schon seinerzeit hingewiesen habe[1]), sowie er auch die „gewaltsame Entscheidung von Konflikten“, wie es Aubert nennt, nicht zu kennen scheint, welche vielfach auch anderwärts in Grössen- und Entfernungsschätzungen vorkommen.

S. 381 hebt Mayr weiter hervor: „Damit[2]) schränkt Zoth die Bedeutung seiner Theorie selbst sehr beträchtlich ein. Nur besteht ein Widerspruch zwischen dieser Einschränkung und dem zu Beginn angegebenen Grundversuch, bei welchem, wie Zoth selbst sagt, nur die Blickrichtung Ursache der fortbestehenden Täuschung sein konnte. Also müsste doch die Blickrichtung die Hauptursache der Täuschung sein?“ — Nun ist es doch klar, dass in meinem „Grundversuche“, in dem alle anderen Momente nach Möglichkeit ausgeschlossen worden sind, nach meiner Ansicht die Blickrichtung die Ursache der Täuschung sein muss, bei der gewöhnlichen Betrachtung wirken die anderen Momente mit! „Ich meine also: Mein Blickrichtungsmoment bedingt hauptsächlich den Grössenunterschied des Gestirnes in verschiedener Höhe[3]), ab-

1) I S. 401.

2) Nämlich mit dem Geltenlassen der Momente, die die verschiedene scheinbare Grösse der Gestirne in einer und derselben Höhe über dem Horizonte beeinflussen.

3) Hier von mir gesperrt.

gesehen von allen anderen Einflüssen, die anderen Momente bedingen den Grössenunterschied in derselben Höhe[1]) über dem Horizonte; sie kommen bekanntlich vorzugsweise beim tiefstehenden Gestirne mannigfach zur Geltung[2])." Diese Stelle hat Mayr freilich wieder nicht zitiert (aber doch wohl gelesen?). Worin liegt da ein Widerspruch?!

S. 376 meint Mayr: „Wenn nun aber Zoth die verschiedene Grösse des Mondes in verschiedenen Höhen auf den Einfluss der Blickrichtung zurückführt, so erhebt sich sofort die Frage: Warum erscheint aber ein mit gerader Blickrichtung gesehenes Objekt grösser als ein mit erhobener Blickrichtung gesehenes? Wird diese Frage nicht beantwortet, so ist nur ein ungelöstes Problem auf ein anderes zurückgeführt und für die Sache nichts gewonnen." Nun für diese Anschauung dürfte Mayr wenige Anhänger finden! Die Zurückführung der scheinbaren Grösse der Gestirne (und ebenso auch der scheinbaren Form des Himmelsgewölbes) auf den Einfluss der Blickrichtung trägt alle Merkmale einer kausalen Erklärung an sich; ich will es hingegen dahingestellt sein lassen, ob man dasselbe von einer „Erklärung" sagen kann, die die Erscheinung auf die „Tendenz" zurückführt, „Sonne und Mond am Horizont wie irdische Objekte zu betrachten[3])"! Was der zweite Teil der angeführten Stelle mit Rücksicht auf das, was Erklären heisst, bedeuten soll, ist mir unverständlich. — Bei meinem weitergehenden physiologischen Erklärungsversuche übersieht Mayr, nach der Behandlung zu urteilen, die er ihm zuteil werden lässt, und da er auch nichts dergleichen erwähnt, offenbar, mit welcher Vorsicht ich denselben hingestellt habe. Ich sagte davon, dass „es sich nur um die Aussprache einer Vermutung handelt, für die sich vorläufig wohl kaum exakte Beweise erbringen lassen dürften"[4]), und an anderer Stelle: „Ich bin mir des Hypothetischen im zweiten Teile dieser Schrift wohl bewusst, jedoch" . . . u. s. w. . . ., „ohne wenigstens den Versuch einer physiologischen Erklärung der Erscheinungen gemacht zu haben"[5]). Mayr hat übrigens nichts Tatsächliches gegen

1) Hier von mir gesperrt.
2) I S. 377.
3) Mayr, l. c. S. 421.
4) I S. 392.
5) I S. 401.

diese Vermutung vorgebracht; ich halte sie daher bis auf weiteres aufrecht.

Und nun habe ich zum Schlusse nur noch zwei Bemerkungen zu Mayr's Kritik zu machen, will mich aber dabei, das Urteil dem Leser überlassend, ganz kurz fassen. Mayr wirft mir vor, ich hätte den „kritischen Punkt“ in meinen Schlussfolgerungen mehr oder weniger „vorsichtig verhüllt“! Das soll doch wohl — in schlecht gewählter Form — heissen, dass er für Mayr's Auffassung nicht überall klar genug hervorgetreten ist, — und dagegen kann ich nichts tun. Anderenfalls wäre es eine persönliche Invektive, die in diesem Archive gewiss keine Aufnahme gefunden hätte! Ähnliches gilt von Mayr's Äusserung S. 381: „Sehr merkwürdig[1]) dabei ist nur, dass Zoth nur solche Versuchspersonen unter die Hände kamen, welche einen Einfluss der Blickrichtung wahrnahmen, nicht auch andere.“!

Schliesslich muss ich meinem Bedauern Ausdruck geben, dass mich Mayr nicht verstanden hat, wie er ja selbst zugibt und aus verschiedenen der angeführten Stellen deutlich hervorgeht. Ich begnüge mich damit, dass die Kommission einer Akademie, ferner Reimann, Zehender, Ziehen, Pernter, Rollett, eine Reihe von Referenten, engere und weitere Fachkollegen verstanden zu haben scheinen, was und wie ich es in meinen beiden Mitteilungen über den Gegenstand gemeint habe.

Mit vorstehender Erwiderung und Kennzeichnung der „kritischen Beleuchtungen“ Mayr's ist diese Sache für mich erledigt.

---

1) Von mir gesperrt.

Zur Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine und das Lackfarbenwerden roter Blutscheiben.

Von

Dr. **Hans Koeppe** (Giessen).

Eine Arbeit von Arrhenius und Madsen[1]) in der Festschrift zur Eröffnung des staatlichen Seruminstituts Kopenhagen bringt einige ähnliche, in ihrer Tendenz gleiche Experimente, wie ich sie in meiner Arbeit „Über das Lackfarbenwerden der roten Blutscheiben", Archiv f. d. ges. Physiologie 99 1903, in grösserer Zahl veröffentlicht habe. Da mir die Arbeit in der „Festskrift", auf welche ich in der Literatur Hinweise fand, nicht zugänglich war und ich die deutsche Übersetzung in der Zeitschrift für physikalische Chemie vollständig übersehen habe, wohl weil der Titel derselben in meine Arbeitsrichtung einschlagende Versuche nicht vermuten liess, so wurde ich erst durch die Liebenswürdigkeit von Geheimrat Ehrlich auf diese Versuche aufmerksam gemacht und erhielt die betreffenden Arbeiten durch Dr. Sachs, wofür ich beiden Herren besten Dank sage.

Da in mehreren sehr wesentlichen Punkten die Ergebnisse meiner Untersuchungen von denen von Arrhenius und Madsen abweichen, weil ferner Arrhenius und Madsen aus ihren Untersuchungen weitgehende Schlüsse für die Lehre der Toxine und Antitoxine ziehen, glaube ich zu einer kritischen Besprechung dieser Arbeiten verpflichtet zu sein, um so mehr als ich einige Momente nachweisen kann, welche bei Arrhenius und Madsen Versuchsfehler bedingten.

Das erste, was beim Durchlesen der Arbeit von Arrhenius und Madsen auffällt, ist die häufige Betonung der möglichen Versuchsfehler. Gleich im Anfange (S. 10 [ich zitiere nach der deutschen Übersetzung in der Zeitschrift für physikalische Chemie, wenn

1) Arrhenius und Madsen, Festskrift ved indvielsen af statens serum institut Copenhagen 1902. III. Physikal Chemistry applied to toxins and antitoxins. — Dieselben, Zeitschrift für physikalische Chemie Bd. 44 S. 1. 1903. Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine.

ich nicht anders angebe]) wird hervorgehoben: „Es ist angebracht, gleich von Anfang an zu betonen, dass bei diesen Untersuchungen sich viel öfters Versuchsfehler bemerkbar machen als in gewöhnlich physikalisch-chemischen Versuchen mit Lösungen. Es kann sich z. B. ereignen, dass eine grössere Menge von Toxin eine schwächere Wirkung als eine kleinere zeigt." Auf der folgenden Seite steht: „Doch ereignete es sich bisweilen auch, dass eine ganze Reihe von den normalen Versuchsreihen abwich" u. s. f.

Diese Betonung der Versuchsfehler musste mir besonders auffallen, da ich in einem länger als zehn Jahre umfassenden Zeitraum, währenddessen ich die physikalisch-chemischen Verhältnisse der roten Blutscheiben zu erforschen suchte, genügend Gelegenheit hatte, zu erkennen, wie ungemein empfindlich die roten Blutscheiben sind, und wie sie als Reagens für die feinsten osmotischen Druckschwankungen benutzt werden können, während sie andererseits unter gleichen Bedingungen ausnahmslos konstante Resultate ergeben. Meine eigenen Erfahrungen mit der hohen Empfindlichkeit der roten Blutscheiben als Reagens für feinste Schwankungen des osmotischen Drucks der Aussenflüssigkeit bestätigen nur die bekannte Thatsache, dass physiologische oder besser biologische Methoden an Genauigkeit und Sicherheit mit den besten physikalischen und chemischen Methoden wetteifern, ja, dass biologische Methoden noch scharfe und sichere Resultate ergeben, wenn die anderen versagen. (Ich erinnere an die sog. oligodynamische Wirkung auf Zellen [Nägeli-Kramer], die Plasmalyse [de Vries], Engelmann's Bakterienmethode, Arsennachweis durch Hefezellen u. s. f.)

Diese Erkenntnis musste notwendigerweise dahin führen, dass ich bei meinen Untersuchungen die Versuchsbedingungen so lange variierte, bis konstante Resultate erhalten wurden, die erstrebte Reaktion sicher eintrat, so dass bei einem Misslingen stets ein bestimmter Versuchsfehler zu eruieren war. Andererseits aber ist bekannt, dass bei biologischen Methoden die durch den Versuch erhaltenen Zahlen mit den theoretisch berechneten niemals vollkommen übereinstimmen können, so dass ich mich daran gewöhnt habe, gerade auf die Zahlen besonders zu achten, welche mit theoretischen Überlegungen konstant nicht übereinstimmen, obwohl eine unleugbare Tendenz zur Übereinstimmung da ist; hier fand ich stets einen unbekannten Faktor mitwirken, dessen Erforschung ein neues Problem darstellte (vergl. Arch. f. Anat. u.

Phys. 1900 S. 311.) Dieses Prinzip hat sich auch bei meinen Versuchen über das Lackfarbenwerden der roten Blutscheiben ausserordentlich bewährt, und ich habe meine Methode schliesslich so verfeinern können, dass ein Misslingen eines Versuchs vollkommen ausgeschlossen war, ja selbst ungeübte Beobachter konnten nach kurzer Übung brauchbare Resultate erhalten. Die Präzision, mit welcher die rote Blutzelle auf die minimalsten Konzentrationsunterschiede reagiert, erregte regelmässig das Erstaunen der Beobachter. Ich habe diesen meinen prinzipiellen Standpunkt ausführlicher besprochen, weil ich durch denselben veranlasst wurde, vor allem erst zu ergründen, warum Arrhenius und Madsen mit so häufigen, unangenehmen und von ihnen nicht erkannten Versuchsfehlern zu kämpfen hatten, während ich bei meinen Untersuchungen davon vollständig befreit blieb, obwohl dieselben in genau derselben Richtung erfolgten.

Die Ursache der häufigen Misserfolge von Arrhenius und Madsen konnte nur in der von ihnen befolgten Methode liegen.

Arrhenius und Madsen stellen die Auflösung der roten Blutkörperchen durch ein Alkali mit der Auflösung derselben durch ein Toxin oder ein Hämolysin in Parallele, ja fast scheint es, als ob sie beide Vorgänge vollständig identifizierten, so sagen sie S. 9 l. c. „irgend ein hämolytischer Körper: Tetanolysin oder Alkali" und weiter unten: „in die Kategorie der Toxine schliessen wir alle hämolytisch wirksamen Substanzen ein".

Diesen Standpunkt kann ich nicht teilen, meine Untersuchungen lehrten mich, dass bei der Hämolyse durch ein Hämolysin und beim Lackfarbenwerden durch ein Alkali das Endergebnis zwar das gleiche ist, nämlich Auflösung der roten Blutscheiben, die Endursache ebenfalls bei beiden Vorgängen die gleiche ist, nämlich Verletzung oder Zerstörung der halbdurchlässigen Wand der roten Blutscheiben, dass dagegen der Vorgang beide Mal ein anderer ist, nämlich beim Einwirken von Alkali wird die halbdurchlässige Wand verletzt oder zerstört durch Verseifung des fettähnlichen Bestandteils der Wand, bei der Toxinwirkung wird die Wand geschädigt dadurch, dass ihr eiweissartiger Bestandteil angegriffen wird.

Da meine Untersuchungen über die Schädigung der roten Blutscheiben durch Hämolysine noch nicht abgeschlossen sind, beschränke ich mich darauf, die Versuche von Arrhenius und Madsen über

die Alkaliwirkung auf rote Blutscheiben mit den gleichen von mir angestellten zu vergleichen.

Wie schon erwähnt, wurde meine Aufmerksamkeit auf die von uns befolgte Methodik der Untersuchung gelenkt.

Arrhenius und Madsen verwendeten 2,5 %ige, ich 1 %ige Blutkörperchenaufschwemmung; von mir noch nicht veröffentlichte Untersuchungen mit stärkeren bis 4 %igen Aufschwemmungen ergaben die gleichen Gesetzmässigkeiten.

Ob, wie bei Arrhenius und Madsen, zu 10 ccm der Blutemulsion oder, wie bei mir, zu 4 ccm die verschiedenen Mengen Alkali zugesetzt werden, ist ohne Belang, ohne Einfluss auf das Resultat. Die Temperatur bei den Untersuchungen war bei beiden 37°. Arrhenius und Madsen untersuchten durchweg nach einstündigem Verweilen im Wasserbad, ich beobachtete während verschiedener Zeiten bis zwei Stunden und mehr. Alles das erklärt zwar noch zu besprechende Abweichungen der Endresultate, aber keineswegs die vielen sogenannten Versuchsfehler von Arrhenius und Madsen und ganz und gar nicht die sonderbare Beobachtung, „dass eine grössere Menge von Toxin eine schwächere Wirkung als eine kleinere zeigt“, eine Beobachtung, welche ich bei meinen Versuchen niemals gemacht habe.

Als einziger Unterschied der Versuchsanordnung von Arrhenius und Madsen und der meinigen blieb schliesslich der übrig, dass Arrhenius und Madsen zu der Blutemulsion mittelst einer Pipette eine gewisse Menge der Alkalilösung zusetzten, während ich bei meinen Untersuchungen die gewaschenen roten Blutkörperchen zu der Lösung des Alkalis zusetzte. Es entstand also die Frage: Ist es gleichgültig, ob die Blutscheiben zur Lösung des Alkalis oder das Alkali zur Aufschwemmung der Blutscheiben zugesetzt wird? Ich liess den Versuch entscheiden.

Versuch. Zu je 10 ccm 0,9 %iger NaCl-Lösung mit fünf Tropfen gewaschener Schweineblutkörperchen, d. i. eine 2,5 %ige Blutemulsion, in vier Eprouvetten liess ich je 1 ccm einer 0,4 %igen K_2O-Lösung mittelst einer Pipette in die Eprouvetten langsam einfliessen, in 1 zuerst, dann 2, dann 3, schliesslich in 4, schüttelte dann um und zentrifugierte sofort alle vier Proben in einer hochtourigen elektrischen Zentrifuge, wobei innerhalb sieben Minuten vollständige Sedimentation erfolgte. Alle vier Proben zeigten

ganz verschiedene Grade von Auflösung der roten Blutscheiben, in der Eprouvette Nr. 1 war die über dem Sediment stehende Flüssigkeit hochrot, in Nr. 2 schwächer, in Nr. 4, am geringsten rot. Also hatte dieselbe Menge Alkali in vier Fällen ganz verschiedene Wirkung.

Versuch. Drei Eprouvetten, Nr. 1—3, werden mit 2,5 %iger Blutemulsion beschickt, zu 1 wird langsam 1 ccm 0,4 %iger K_2O-Lösung einlaufen gelassen, in 2 dieselbe Menge, 1 ccm 0,4 %iger K_2O-Lösung, schnell hineingeblasen, beide Proben dann umgeschüttelt, Nr. 3 erhält keinen Alkalizusatz, Nr. 4 enthält 10 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung, zu welcher erst 1 ccm 0,4 %ige Alkalilösung zugesetzt wurde und nach Umschütteln dann die fünf Tropfen Blutscheiben. Alle vier Eprouvetten wurden dann sieben Minuten zentrifugiert, und es zeigte sich in Nr. 3 der Eprouvette ohne Alkali vollkommen klare, weisse Flüssigkeit über dem Sediment. In Nr. 1 war die Flüssigkeit über dem Sediment stark rot, in Nr. 2 blassrot, in Nr. 4 gelblich. Also wiederum hatte dieselbe Menge Alkali ganz verschiedene blutkörperchenauflösende Wirkung.

Eine Reihe andere Versuche erfolgten mit destilliertem Wasser als Lysin.

In 4—6 Eprouvetten mit je 10 ccm 2,5 %iger Blutemulsion in 0,9 %iger Kochsalzlösung wurde der Reihe nach von links nach rechts mit einer Pipette je 1 ccm destillierten Wassers langsam einlaufen gelassen, dann wurde umgeschüttelt und zentrifugiert. Das Ergebnis war ein ganz verschiedenes: in vielen Eprouvetten war die überstehende Flüssigkeit deutlich, in einigen sogar stark gefärbt, in anderen vollkommen weiss.

Wurden dagegen 4—6 Eprouvetten mit je 10 ccm 0,9 %iger NaCl-Lösung gefüllt, diesen dann 1 ccm aq. dest. zugesetzt, umgeschüttelt und nun erst je fünf Tropfen Blutkörperchen hinzugetropft und nach Umschütteln zentrifugiert, so zeigte sich in keinem Falle auch nur die geringste Spur einer Auflösung von roten Blutscheiben.

Das Ergebnis dieser Versuche ist also wirklich:

Setzt man die roten Blutkörperchen zur Lösung des „Lysins“, des Alkalis oder des destillierten Wassers, so erhält man konstante und sichere Resultate. Setzt man das „Lysin, Alkali oder destilliertes Wasser zu einer Aufschwemmung roter Blutscheiben, so erhält man in-

konstante Resultate; **dieselbe** Lysinmenge macht ganz verschiedene **Grade** von Hämolyse, es können ganze Versuchsreihen misslingen, auch eine doppelte Hämolyse bei halber Lysinmenge kann vorkommen, kurz: wir haben die ganze Reihe von Versuchsfehlern, wie sie Arrhenius und Madsen beobachteten.

Der Grund für die Inkonstanz der Resultate bei der Versuchsanordnung von Arrhenius und Madsen ist folgender:

Arrhenius und Madsen hatten eine bestimmte Reihe — sagen wir: acht — Reagenzgläser vor sich, jedes mit 10 ccm 2,5 %iger Blutkörperchenaufschwemmung, und setzten nun den einzelnen Röhrchen die verschiedenen Mengen „Lysin", also Alkali, zu, und zwar liessen sie mittelst einer Pipette die Alkalilösung einlaufen — sagen wir: links anfangend nach rechts hin —, immer grössere Mengen (oft wird es auch umgekehrt gewesen sein). Da die Alkalilösung spezifisch leichter ist als die 0,9 %ige NaCl-Lösung, so schichtet sie sich oben auf, die oberste Schicht der Blutkörperchenemulsion kommt demnach anfangs mit der zehnfachen Konzentration des Lysins in Berührung als nach dem Umschütteln auf alle einwirkt und nach der Versuchsanordnung auch einwirken soll; in der Zeit, während welcher das konzentrierte Lysin einfliesst und als solches auf eine Schicht Blutscheiben einwirkt, werden natürlich schon ein Menge roter Blutscheiben aufgelöst, viel schneller und mehr Blutscheiben werden aufgelöst, als nachher nach dem Umschütteln eventuell zum Auflösen kommen durch das zehnfach verdünnte Lysin. Selbstverständlich sind bei dieser Versuchsanordnung noch eine Reihe anderer Momente mitbestimmend auf den Grad der Hämolyse. Erfolgt das Zufliessen des Lysins von links nach rechts in zunehmender Dosis, so ist leicht erklärlich, wie es vorkommen kann, dass links die kleine Dosis mehr Hämolyse bewirkte als rechts die grosse, weil links die kleine Dosis länger an der zehnfachen Konzentration einwirkte als rechts, von wo ab sofort das Umschütteln erfolgte. Ein langsam und bedächtig arbeitender Untersucher kann mehr Versuchsfehler erleben als ein hitziger, der schnell die Lysinmenge in die Blutemulsion hineinblässt. Erfolgt das Umschütteln sofort nach dem Einblasen der Lysinmenge, so wird der Fehler geringer sein, als wenn längere Zeit vergeht. Kurz, alle möglichen Variationen sind denkbar, und es ist auch sehr wohl möglich, dass eine Reihe von Versuchen durch den Fehler in der Methode so wenig beeinflusst werden, dass die Resultate zwar nicht

absolut genau, aber an sich und als Vergleichsresultate vollkommen brauchbar, sogar relativ richtig sind. Nach Erkenntnis dieses **Fehlers an der Methode** von Arrhenius und Madsen wird man aber den so erhaltenen **Zahlen** ein berechtigtes Misstrauen entgegenbringen, auf jeden Fall den Zahlen, welche für die hämolytische Kraft des Alkalis, sei es KOH oder NH_3, gewonnen wurden.

Ein zweiter methodischer Fehler in der Versuchsanordnung von Arrhenius und Madsen ist folgender:

Arrhenius und Madsen (S. 10): „nehmen z. B. von der zu untersuchenden Toxinmischung die Mengen 1,0; 0,8; 0,6; 0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,13; 0,12 und 0,1 ccm und geben jede zu 10 ccm der Blutmischung“. Infolge dieses Vorgehens sind demnach bei Verwendung einer Blutemulsion in 0,85 %iger NaCl-Lösung nach dem Zusatz der Toxinmischung (wenn diese nicht gleichfalls in einer 0,85 %igen NaCl-Lösung hergestellt wurde, und dies erfolgte für die Alkalilösung, welche uns besonders angeht, nicht) die Blutkörperchen nicht in einer 0,85 %igen NaCl-Lösung suspendiert, sondern in verschiedenen Konzentrationen, aber alle geringer als 0,85 %, nämlich bei Zusatz von 1 ccm zu 10 in einer 0,77 %igen NaCl-Lösung und bei Zusatz von 0,1 ccm in einer 0,84 %igen NaCl-Lösung; die anderen liegen zwischen den beiden Konzentrationen. Dieser Umstand ist gleichfalls von Wichtigkeit, denn gerade für die Einwirkung von Alkali auf rote Blutscheiben ist es sehr wesentlich, welchen Quellungsgrad die Blutkörperchen haben. Verschiedenem Quellungsgrad der roten Blutscheiben gegenüber verhält sich Alkali verschieden stark auflösend: Die schädigende Wirkung der OH-Ionen tritt leichter ein, wenn die roten Blutscheiben gequollen sind. Auch bei diesen geringen Konzentrationsunterschieden zwischen 0,77 und 0,84 % NaCl ist der Quellungsgrad der roten Blutscheiben ein verschiedener: ist in der schwachen Lösung um ein Zehntel des Volumens grösser als in der starken.

Ein dritter Punkt in der Versuchsanordnung von Arrhenius und Madsen, welcher von bedeutendem Einfluss auf die Versuchsergebnisse ist, besteht in der Art der verwendeten Emulsionsflüssigkeit.

Arrhenius und Madsen geben selbst an, dass die NaCl-Lösung unter Umständen nicht die geeignete ist, und ich habe

hinzuzufügen, dass gerade bei Untersuchungen mit NH_3-Lösungen die NaCl-Lösung die ungeeignetste ist, da **während** des Versuchs die Emulsionsflüssigkeit, die NaCl-Lösung, sich an dem Vorgang beteiligt, sich ändert. Bei Versuchen mit Ammoniak darf die NaCl-Lösung als Emulsionsflüssigkeit nicht verwendet werden, sondern muss durch Rohrzuckerlösung oder Magnesiumsulfatlösung ersetzt oder kontrolliert werden.

Viertens ist von ausschlaggebender Bedeutung die Zeitdauer: bei den Versuchen kommt es sehr darauf an, wie lange das Lysin-Alkali auf die roten Blutscheiben einwirkt, und gerade beim Ammoniak kompliziert sich dieser Faktor, die Zeit, sehr erheblich mit den innerhalb der Versuchsdauer auftretenden Änderungen der Emulsionsflüssigkeit, so dass hämolytische Wirkungen in grösserem Massstabe beobachtet werden, als sie durch das Ammoniak selbst bedingt sind.

Alle diese Momente erklären zur Genüge, warum die Versuchsergebnisse von Arrhenius und Madsen, soweit sie die Wirkung von Alkali betreffen, mit den meinigen nicht vollständig übereinstimmen.

Arrhenius und Madsen äussern sich S. 28 über die Wirkung von Alkali auf die roten Blutscheiben, wie folgt:

„Eine andere interessante Angelegenheit ist die relative Reaktionsgeschwindigkeit von Natriumhydroxyd und Ammoniak. Wären es die Hydroxylionen, welche die roten Blutkörperchen angreifen, so musste man erwarten, dass eine bestimmte Menge Natriumhydroxyd schneller reagierte (bei den angewandten Verdünnungen 10—20 mal) als ein äquivalenter Betrag von Ammoniak. Weit entfernt davon, dass es sich so verhielte, reagiert im Gegenteil Ammoniak mehr als zweimal (2,24) so schnell; drei verschiedene Versuche zeigten die Verhältnisse 1,93, 2,00 und 2,78 in dem Falle von 0,01 normaler Lösung. In dieser Konzentration enthielt Natriumhydroxyd etwa 20 mal so viel Hydroxylionen als die äquivalente Menge Ammoniak. Dies zeigt deutlich, dass in diesem Falle nicht die Hydroxylionen den aktiven Körper bilden. Zu derselben Schlussfolgerung gelangen wir durch die Thatsache, dass die Wirkung von Ammoniak der Konzentration desselben proportional ist und nicht der Quadratwurzel hieraus; ebenso verhielt es sich mit Natriumhydroxyd. Wahrscheinlich beteiligen sich in diesem Falle sowohl

die dissoziierten wie die nicht dissoziierten Molekeln an der Hämolyse."

Die Einschiebung der Worte: „in diesem Falle" macht das Verständnis dessen, was Arrhenius und Madsen meinen, sehr schwer. Sind die Hydroxylionen nur beim Ammoniak nicht der aktive Körper oder auch beim Natriumhydroxyd? Und beteiligen sich nur beim Ammoniak die nicht dissoziierten Molekeln an der Hämolyse oder auch beim Natriumhydroxyd (bei dem doch nur verschwindend wenig nicht dissoziierte Molekeln vorhanden sind!)? Diesen gewiss nicht ganz klaren Angaben von Arrhenius und Madsen gegenüber ergaben meine Untersuchungen mit einem sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit, dass ein Lackfarbenwerden roter Blutscheiben in alkalischen Medien die Folge des Gehalts dieser Medien an OH, an Hydroxylionen ist.

An diesem durch eine Reihe anderer Untersuchungen sehr gut gestützten Ergebnisse vermögen die abweichenden Äusserungen von Arrhenius und Madsen nichts zu ändern. Die Ursache der abweichenden Resultate dieser Forscher glaube ich durch die Darlegung der methodischen Fehler in ihren Untersuchungen klargestellt zu haben.

(Aus dem physiologischen Laboratorium der zoologischen Station zu Neapel.)

Studien über die Statozysten wirbelloser Tiere.

II. Mitteilung.

Versuche an Krebsen.

Von

Dr. **Alfred Fröhlich** (Wien).

(Mit 9 Textfiguren.)

In meiner Studie über die Erscheinungen nach Statozystenläsion bei Zephalopoden habe ich an der Hand der gewonnenen Ergebnisse die neuere Litteratur seit dem Erscheinen von Ewald's Buche „Das Endorgan des N. octavus“ eingehend besprochen und deren Resultate von verschiedenen Gesichtspunkten aus mit den bei Evertebraten zur Beobachtung kommenden Phänomenen verglichen. Ich kann daher bei der im Folgenden gegebenen Mitteilung meiner Versuche an Krebsen hiervon absehen und mich auf eine Darlegung der Versuchsresultate beschränken.

Die Versuche wurden in den Monaten Januar und März 1903 in der zoologischen Station zu Neapel durchgeführt. Für die Ueberlassung des Arbeitsplatzes bin ich dem hohen k. k. Ministerium für Kultus und Unterricht zu grösstem Danke verpflichtet.

Des Weiteren ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn J. von Uexküll für seinen freundschaftlichen Hinweis auf dieses Arbeitsgebiet meinen wärmsten Dank auszusprechen und endlich Herrn Caval. Dr. Lo-Bianco für die Bereitwilligkeit, mit der er mich mit dem — nicht leicht zu gewinnenden — Materiale versorgte, herzlichst zu danken.

I.

Zum Versuchstier wählte ich den Dekapoden Penaeus membranaceus, den auch Beer (2) benützte. Penaeus bietet mancher-

lei Vorteile, insofern er ein grosser, kräftiger, elegant schwimmender Krebs ist. Dem steht als Nachteil eine zarte Konstitution gegenüber, die möglicher Weise damit zusammenhängt, dass Penaeus als Bewohner grösserer Tiefen in den seichten Aquariumbecken veränderte Lebensbedingungen antrifft.

Die notwendigen Eingriffe wurden in zweierlei Weise und zwar ohne Assistenz vorgenommen. Zweckmässiger Weise geschehen sie, wie dies auch Beer betont, stets unter Wasser. Die eine Methode bestand darin, dass ich den Krebs mit der linken Hand ergriff und das Auge der zu operirenden Seite durch eine darüber geschobene Schlinge aus dünnem Drahte zurück- und zur Seite hielt; beide Handgriffe können leicht von der linken Hand besorgt werden. Mit der freien rechten Hand wurde sodann der Statozystensand mit einer kleinen Lanzettnadel ausgekratzt.

Die zweite Methode bestand darin, dass auf einer Korkplatte ein Penaeus durch mehrere über seinen Karapax und Schwanz gespannte und in dem Korke durch Reissnägel in der nötigen Spannung festgehaltene Gummibänder bewegungsunfähig gemacht wurde. Die über den Augenstiel geschobene Drahtschlinge hielt durch ihr Gewicht das Auge zurück. Sodann wurde die Spitze einer haarfein ausgezogenen Glaspipette in den Ausführungsgang der Statozyste gebracht und durch eine an die Pipette angesetzte Spritze so lange ein feiner Wasserstrahl gegen das Zysteninnere gerichtet, bis der grösste Teil des in der Statozyste enthaltenen Sandes herausgewaschen war, was an dem Verschwinden der dunklen Farbe leicht kenntlich ist.

Einige Male wurde nachher noch durch Einträufeln einer 3 %igen Kokaïnlösung die Statozyste anästhesirt, und zwar mit dem in meiner Zephalopoden-Arbeit geschilderten Resultate einer quantitativen Verstärkung der Erscheinungen ohne Hinzutreten neuer Symptome. Solche operirte Penaei können wochenlang am Leben erhalten werden.

II.

Das Verhalten eines normalen Penaeus oder eines solchen nach Verlust beider Statozysten hat Beer (2) so treffend geschildert, dass ich mich auf die Anführung einiger Sätze aus seiner Arbeit beschränken kann. Da heisst es Seite 366: . . . „Lässt man frischgefangene oder schon einige Zeit im Aquarium gehaltene, in gutem Zustande befindliche Penaeus in ein hohes Bassin fallen, so schwimmen sie anfangs mit paddelnden, an das Schwimmen der

Hunde erinnernden Bewegungen umher, stossen dabei, ähnlich den tagblinden Haifischen, . . . manchmal an . . . Meist lassen sie sich bald, im Rudern innehaltend, ruhig zu Boden sinken; dabei bleiben sie . . . manchmal schräg, manchmal fast vertikal — und zwar immer mit dem Kopf nach oben — im Wasser schweben, manchmal auch an vertikaler Wand hängen; meist fallen sie langsam, in Bauchlage schwebend, zum Grund, wo sie dann ruhig verharren oder sich kriechend fortbewegen. Berührt man sie vorne zwischen den Antennen mit einem Stäbchen, oder drückt man sie mit einem solchen auf die Schwanzflossen, . . . so zeigen sie ganz ähnlich wie Palaemon den Sprung-Fluchtreflex . . .“

Nach doppelseitiger „Entstatung“ (S. 371), d. i. Entfernung des Statozystensandes, erscheinen die Tiere „wie verwandelt“. „Sie fallen auf die Seite oder auf den Rücken, sie lassen sich auf den Rücken legen und können, wenn man dies ganz sachte tut, lange so liegen bleiben; wenn sie schwimmen, beschreiben sie Kreise um verschiedene Achsen, rollen (so nenne ich Drehung um die Körperlängsachse) und purzeln (so nenne ich Drehung um die Körperquerachse), schwimmen streckenweise auf der Seite oder auf dem Rücken, lassen sich auch in solcher Lage zu Boden sinken oder kommen auf den Kopf zu stehen oder schleifen in Rückenlage über den Grund hin. Wenn sie aber auf dem Grund zur Ruhe gelangt sind, krabbeln sie meist mit den Beinen, bis sie sich in Bauchlage gebracht haben, und verharren dann in solcher, wobei man ihnen keine Störung anmerkt. Sowie sie zu schwimmen beginnen, geht das alte Spiel von Seiten- und Rückenschwimmen, Schleifen, Kreisen, Purzeln, Rollen, Ueberschlagen und von Kombinationen aller dieser Bewegungen wieder an.“

Ich habe Beer hier wörtlich zitirt, da sich meine Beobachtungen in diesen Punkten mit den seinen decken.

Bei einseitiger Läsion der Statozyste (um das unschöne Wort „Entstatung“ nicht länger zu gebrauchen) beschreibt Beer nur geringfügigere Ausfallserscheinungen. Die Krebse bleiben, auf den Rücken gelegt, nicht lange in dieser Lage, sondern drehen sich bald um; bringt man sie während des Schwimmens in Rückenlage, so drehen sie sich sofort um. Sie schwimmen etwas wackelig, bald mit Neigung auf die eine, bald auf die andere Seite; sie beschreiben Kreise bald auf die eine, bald auf die andere Seite, schwimmen meist in der Bauchlage, gelegentlich Strecken in der Seitenlage.

Diese Angaben Beer's über das Verhalten einseitig statozystenloser Tiere bedürfen nach meinen diesbezüglichen Versuchen einiger wesentlicher Erweiterungen resp. Berichtigungen. Ich habe wohl an hundert Versuche mit einseitiger Läsion der Statozyste gemacht und hierbei ausnahmslos nachstehendes Verhalten gefunden: Versetzt man die Tiere nach dem Eingriff in das Aquarium zurück, veranlasst sie durch Reize zum Schwimmen und versucht sie während der Schwimmbewegung etwa vermittelst eines Glasstabes durch eine Drehung um die Querachse des Körpers in die Rückenlage zu bringen, so tritt bei den Versuchen des Tieres, die normale Bauchlage wiederzugewinnen, eine absolut typische Drehung um die Längsachse des Körpers (Rollung) auf. Diese Rollung erfolgt, wenn man die Richtung der Rotation vom Kopfende des Tieres aus beurteilt, bei Läsion der rechten Statozyste im Sinne eines Uhrzeigers, bei Läsion der linken Statozyste gegen die Richtung des Uhrzeigers[1]).

Die Rollungen sind unmittelbar nach der Operation hervorzurufen und konnten, solange die Tiere am Leben blieben — auch nach mehreren Wochen —, stets wieder erzeugt werden, namentlich wenn die Tiere durch Herumjagen gereizt wurden. Wie bereits erwähnt, wurden diese typischen Rollungen in keinem Falle vermisst. Sie traten auch ein, wenn gelegentlich ein Krebs in einem Winkel des Aquariums mit dem Kopfe nach oben vertikal aufgerichtet stehen blieb und in dieser Situation mit den Ruderfüssen des Schwanzes energisch Schwimmbewegungen ausführte, oder wenn ich einen Penaeus an dem Ende einer der beiden langen äusseren Antennen fixirte und auf diese Art vertikal im Wasser suspendirte. Die Rollungen liessen sich auch gut zur Anschauung bringen, wenn ein operirtes Tier in einen hohen, schmalen Glaszylinder versetzt wurde, in dem es notgedrungen nur eine vertikale Position einnehmen konnte.

Wenn das Tier in einem derartigen Gefässe spontan oder durch Reize veranlasst Schwimmbewegungen vollführte, so war auch unter diesen Umständen die Tendenz zur Rotation im oben geschilderten Sinne ganz unverkennbar.

---

1) Ueber die Bezeichnung der Rotationsrichtung vgl. das in meiner Zephalopodenarbeit Gesagte.

Einseitig statozystenlose Penaei sah ich des Weiteren beim Schwimmen häufig Manègebewegungen in der Weise vollführen, dass die operirte Seite nach aussen sah, während die normale dem Zentrum des Kreises zugewendet war, also beispielsweise bei Operation rechts nach links herum (von oben gesehen gegen die Richtung des Uhrzeigers). Hierbei stand die der Operation entsprechende Körperhälfte höher als die andere; eine durch den Körper gelegte transversale Achse war somit in der Weise geneigt, dass das nach der Periferie des beim Schwimmen beschriebenen Kreises gelegene Ende gehoben, das nach dem Zentrum der Kreisbewegung hin gelegene Ende gesenkt erschien.

Drehungen um die Querachse des Körpers („Purzelungen" Beer's) kamen bei einseitig operirten Penaei nicht zur Beobachtung.

Ich kennzeichnete die einseitig operirten Tiere auf die Weise, dass ich sie auf der Seite operirte, auf der die äussere Antenne von vorneherein länger war. Es finden sich nämlich nur bei der Minderzahl der gefangenen Individuen beide äusseren Antennen unlädirt oder gleich lang, da diese langen, dünnen Gebilde sehr zart sind und leicht abbrechen. An Tieren mit gleichlangen äusseren Antennen schnitt ich die der unlädirten Statozyste entsprechende äussere Antenne kurz ab.

Beer berichtet, dass Penaeus nach blosser Abtragung einer Antenne (ohne Statozystenläsion) regelmässig beim Schwimmen kreist, und zwar nach Abtragung der linken Antenne im Sinne eines Uhrzeigers, nach Abtragung der rechten aber gegen die Richtung des Uhrzeigers. Der genannte Autor beweist, dass es sich hierbei um eine rein mechanische Aenderung des sehr labilen Gleichgewichtszustandes handle: die sehr langen äusseren Antennen fungiren bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes etwa in der Art der Balancirstange des Seiltänzers.

Meine einseitig statozystenlosen Krebse, denen ich zur Kennzeichnung die Antenne der operirten Seite lang belassen hatte, kreisten im entgegengesetzten Sinne, als sie gemäss den Angaben Beer's nach blosser Abtragung einer Antenne hätten tun müssen, — also beispielsweise bei rechtsseitiger Läsion und daher auf der rechten Seite lang belassener Antenne nach links herum.

Es erscheint somit a fortiori bewiesen, dass in meinen Versuchen die Richtung der Kreisbewegung mit der Abtragung der

einen Antenne nichts zu tun hatte, sondern durch die Läsion der Statozyste bedingt wurde.

Bei nachfolgender Läsion auch der zweiten Statozyste verschwindet das oben geschilderte typische Verhalten, und treten die von Beer beschriebenen regellosen Erscheinungen, unter ihnen das „Purzeln“ um die Querachse des Körpers, ein. Erwähnt mag noch werden, dass ich ein doppelseitig statozystenloses Tier durch viele Tage beim Schwimmen ausschliesslich und unausgesetzt „Purzelungen“ vollführen sah, wobei — nach Art einer Kontraktur — sowohl beim Schwimmen als auch in der Ruhelage der Schwanz gegen das Kopfbruststück dauernd ventralwärts winklig geknickt gehalten wurde. Es ist klar, dass durch das Festhalten dieser abnormen Attitüde die fortwährenden „Purzelungen“ beim Schwimmen herbeigeführt werden mussten.

Wie hat man sich nun das Zustandekommen dieser Lokomotionsstörungen, dieser „Zwangsbewegungen“ vorzustellen?

Meines Erachtens finden sie ihre einfachste Erklärung durch die Annahme einer halbseitigen Aenderung im Spannungszustande der Muskulatur, einer Dystonie, und zwar im speziellen Falle um eine Verminderung der motorischen Kraft, eine Hypotonie derjenigen Muskeln, welche bei ihrer Kontraktion die Ruderfüsse des Schwanzes energisch nach rückwärts bewegen und so die Lokomotion beim Schwimmen besorgen. Es ist leicht ersichtlich, dass aus einer Schwächung der Muskulatur auf der der Operation gegenüberliegenden Seite die typische Rollung nach einseitiger Statozystenläsion abzuleiten sein wird.

Wir haben hiermit einen neuen Beweis für die Ewald'sche Annahme eines vom Labyrinthe (hier den Statozysten) ausgehenden, reflektorisch auf die Muskulatur wirkenden permanenten Tonus gewonnen, der sich m. E. nach ungezwungen an die in meiner Zephalopoden-Arbeit ausführlich wiedergegebenen zahlreichen Beweise für die Berechtigung der Ewald'schen Annahme angliedert. Es ist ferner klar, dass, wenn bei einseitiger Operation (z. B. rechts) die Muskulatur der Ruderfüsse der operirten Seite infolge Schwächung der Ruderfüsse der kontralateralen (also der linken) über die letzteren das Uebergewicht bekommen hat, bei jedem Ruderschlage der Schwimmfüsse der Körper des Tieres nach links deviiren muss, woraus bei fortgesetztem Schwimmen ein Kreisen gegen die Richtung eines Uhrzeigers entsteht.

Einen Beweis für die obige Annahme konnte ich insoferne liefern, als, wenn ich einem normalen Penaeus die Ruderfüsse einer (beispielsweise der linken) Körperseite mit dünnen Seidenfäden so aneinander band, dass ihre aktive Beteiligung beim Schwimmen unmöglich gemacht wurde, sodann bei Vertikalstellung des Tieres und Ausführung von kräftigen Schwimmbewegungen eine Drehung (Rollung) im selben Sinne (d. h. von oben aus beurteilt im Sinne des Uhrzeigers) erfolgte, wie wenn die Statozyste der anderen (in diesem Falle der rechten) Seite zerstört worden wäre.

An Stelle des Aneinanderbindens der Ruderfüsse einer Seite wählte ich auch die Methode, die zu den einzelnen Ruderfüssen ziehenden, vom Bauchmarke entspringenden Nerven einseitig zu durchschneiden, und gelangte auch so zum gleichen Ergebnisse. Nur muss erwähnt werden, dass die Tiere solche Eingriffe nur ausnahmsweise gut überstehen und durch die unvermeidlichen Blutungen (selbst wenn erhitzte Instrumente benutzt wurden) hochgradig geschwächt werden und sehr leicht zu Grunde gehen.

In einem gewissen Widerspruche zu dem oben Auseinandergesetzten stände vielleicht die Beobachtung, dass einseitig operirte Tiere, wenn sie ruhig auf dem Boden des Aquariums sich befinden, zumeist gegen die Seite der Verletzung geneigt sind, während aus den obigen Ausführungen gerade eine Schwächung der der Operationsseite gegenüberliegenden Körperhälfte abgeleitet werden musste. Doch lässt sich dieser scheinbare Widerspruch leicht unter Zuhilfenahme der Ewald'schen Tonustheorie auflösen. Nach dieser Theorie hängt ein einzelnes Labyrinth nicht ausschliesslich mit einzelnen Muskeln oder nur mit den Muskeln der einen oder der anderen Körperhälfte zusammen, sondern es steht jedes Labyrinth mit jedem Muskel in Verbindung. Beispielsweise hängt nach Ewald jedes Labyrinth mit den Streckern und Abduktoren der Extremitäten der gleichen und mit den Beugern und Adduktoren der gekreuzten Seite enger zusammen. In ähnlicher Weise könnte man sich bei Penaeus einen Zusammenhang einer Statozyste mit der den Ruderschlag der Schwanzfüsse besorgenden Muskulatur der gekreuzten Seite, sowie mit der an der Stützung des Rumpfes beteiligten Muskulatur der gleichnamigen Seite ganz gut vorstellen.

Dass Aehnliches sich bei Krebsen vorfindet, geht aus den Angaben Bethe's (5) über Carcinus maenas hervor. Bei diesem Krebse übt jede Statozyste ihre Wirksamkeit teils auf die gekreuzte,

teils auf die ungekreuzte Körperhälfte aus. Gekreuzt wirkt die Statozyste bei der Gangkoordination, ungekreuzt auf den Tonus der Muskeln, auf beide Seiten (jedoch auf die gekreuzte stärker) bei den Kompensationsbewegungen.

III.

Wie bereits erwähnt, entzieht sich Penaeus einer drohenden Gefahr durch einen kräftigen Schwanzschlag, der ihn beträchtliche Strecken nach rückwärts, ja sogar zu ansehnlicher Höhe aus dem Wasser in die Höhe zu schnellen vermag. Nach der Entfernung beider Statozysten sind die Tiere, wie auch Beer angibt, zu spontanen Bewegungen weniger disponirt; sie lassen sich weit leichter mit den Händen greifen. Normale Penaei sträuben sich heftig gegen die Gefangennahme; ihr Schwanzschlag ist von ansehnlicher Kraft. Nach der Statozystenoperation zeigen die Tiere nicht mehr dies ungeberdige Verhalten, sondern liegen nach einigen Schwanzschlägen matt in der Hand des Untersuchers.

Der Schwanzschlag-Reflex ist auch künstlich hervorzurufen; ich bediente mich hierzu unipolarer Reizung mittels faradischer Ströme. Nicht alle Stellen des Körpers sind in gleicher Weise geeignet, um durch elektrische Reize von geringer Intensität reflektorisch den Schwanzschlag hervorzurufen. Besonders leicht gelingt dies von vier Zonen aus: von den Augen, den Statozysten, der Mundöffnung und von der ventralen Seite der Schwanzmuskulatur aus.

Zum Zwecke einer experimentellen Prüfung des Schwanzschlag-Reflexes vor und nach Statozystenläsion liess ich einen kleinen Apparat von folgender Konstruktion anfertigen (Fig. 1):

An einem um die vertikale Achse *a* drehbaren zweiarmigen Hebel *b*-*b* wurde mittels eines Rosshaares der Schwanz eines Penaeus befestigt. Eine Reihe von Kerben im längeren Hebelarme gestattete die Befestigung in beliebigem Abstande von der Achse *a*. Genau in dieser Achse *a* des ungleicharmigen Hebels *b*—*b* war ein Zahnradquadrant fest mit dem Hebel verbunden, der in die gleichfalls gezahnte Achse *c* des Zeigers *d*—*d* eingriff. Infolge des gewählten Verhältnisses einer grossen Zeigerlänge zum geringen Durchmesser der gezähnten Zeigerwelle *c* wurde erzielt, dass schon geringe Ausschläge des Hebels *b*—*b*, an welchem der Penaeus zog, zu bedeutenden Zeigerexkursionen führten. Durch die Schraube *e* konnte die an ihr befestigte Spiralfeder, welche am kürzeren Arme des Hebels *b*—*b*

angriff, in wechselnde Spannung versetzt werden und wirkte so als variabler Widerstand gegen den Zug des am anderen Hebelarme wirkenden Penaeusschwanzes.

So war es möglich, die de norma sehr bedeutende Exkursion des Schwanzes beim Schwanzschlag-Reflex sehr bedeutend zu verringern und dergestalt einer isometrischen Messung der Schwanzmuskelkontraktion nahe zu kommen. Die Exkursionen des Zeigers wurden auf folgende Weise registrirt: Unter den — abhebbaren — Zeiger wurde eine in ihrem Zentrum durchbohrte Spiegelglasplatte

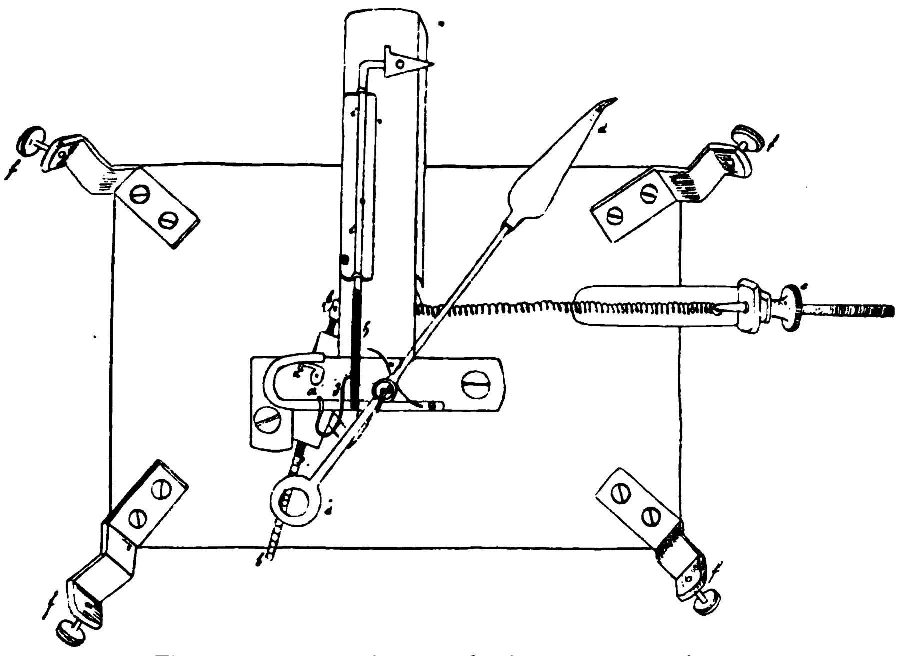


Fig. 1. Apparat zur Messung des Schwanzschlag-Reflexes. (Buchstabenerklärung im Text.)

geschoben und mit vier Schrauben (*f*, *f*, *f*, *f*) befestigt. Sodann wurde der Zeiger wieder aufgesetzt und verzeichnete bei jeder Hebelbewegung auf der berussten Glasscheibe die Grösse seiner Exkursion. Nach jeder Exkursion kehrte der Zeiger infolge der im entgegengesetzten Sinne wirkenden Kraft der Spiralfeder wieder in seine Ausgangsstellung zurück. Nachstehende Einrichtung des Apparates verfolgte den Zweck, eine Reihe aufeinanderfolgender Registrirungen ohne Wechsel der berussten Glasscheibe durchführen zu können: Bei jeder Bewegung des Hebels *b*—*b* schob eine dünne Stahlspange *g*,

teils au
Statozy
Muskel
Komp

Gefa
Str
Wa
bei
ta
m
d





gehalten. Fig. 2 gibt die Anordnung des Versuches bei montirtem Apparate wieder.

Mit Hilfe dieses Apparates war eine vergleichende Messung der Intensität des Schwanzschlag-Reflexes vor und nach der Entfernung der Statozysten bei gleichbleibendem Reize möglich. Als solcher diente monopolare faradische Reizung eines Auges bei während der Versuchsdauer gleichbleibendem Rollenabstand. Die einzelnen Exkursionen repräsentirten sich als in die Russschichte eingegrabene

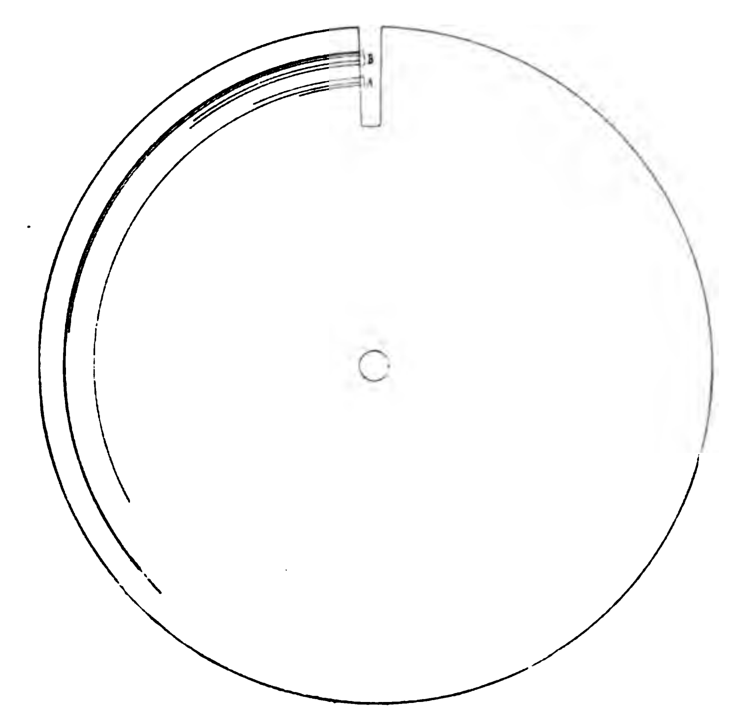


Fig. 3. Der Schwanzschlag-Reflex. *A*: vor Zerstörung der Statozysten. *B*: nach Zerstörung der Statozysten.

durchsichtige Linien, die nach Fixirung mit Schellacklösung in direktem Kontakte photographisch kopirt wurden.

Die Figuren 3—6 sind ganz getreue Kopien der Originalaufnahme; Fig. 7 gibt eine Originalaufnahme wieder.

Aus den Figuren geht hervor, dass nach Auskratzung der Statozysten die durch faradische Reizung unveränderter Intensität hervorgerufenen reflektorischen Schwanzschläge nicht nur nicht als kleinere, sondern fast immer als grössere Exkursionen des Zeigers wie vor

dem Eingriffe registrirt werden. Dieses Verhalten auf eine Reizerscheinung, die von den lädirten Nervenendapparaten ausginge, zurückzuführen, geht aus dem Grunde nicht an, weil selbst andauernde energische Kokaïnisirung der ihres Inhaltes beraubten Statozyste an dem Resultate nichts änderte.

Es ist somit eine Steigerung der Reflextätigkeit nach Statozystenläsion bei Penaeus anzunehmen, und diese Erscheinung steht auch

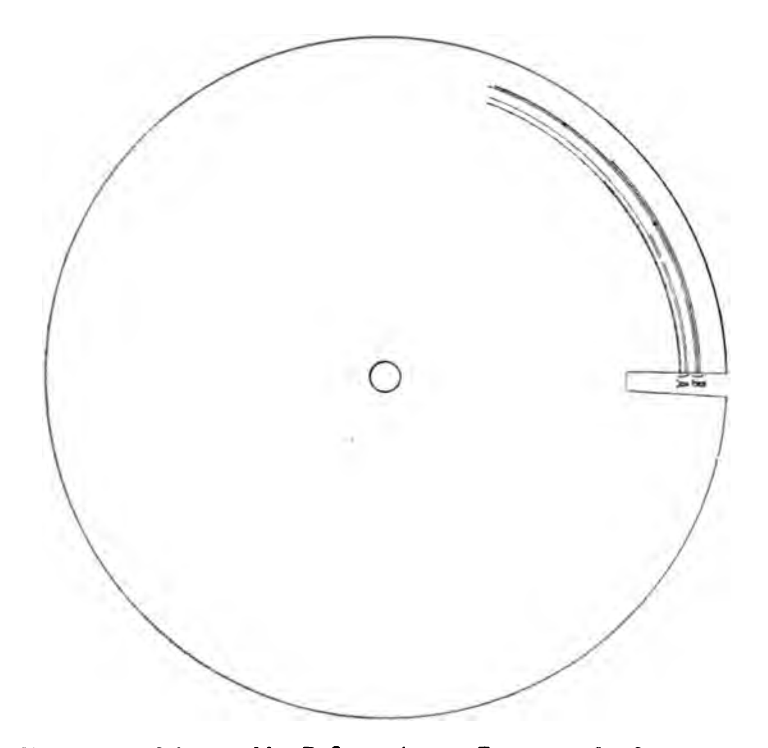


Fig. 4. Der Schwanzschlag-Reflex. *A*: vor Zerstörung der Statozysten. *B*: nach Zerstörung der Statozysten.

im Einklange mit meinen Befunden an Eledone moschata, sowie am Seepferdchen.

Bei diesen letztgenannten Tieren bleibt die Steigerung der Reflexe nach der Läsion der Statozyste resp. des Labyrinthes noch durch eine ganze Reihe von Tagen — oft während der gesammten Beobachtungsdauer — bestehen.

Freilich wäre es wünschenswert, auch bei Penaeus den Vergleich der Reflextätigkeit vor und nach dem Eingriffe an verschiedenen

Tagen für dasselbe Individuum durchzuführen, um eine etwaige „Bahnung" des Reflexes mit aller Sicherheit auszuschalten.

Doch habe ich mit Rücksicht auf die gewählte Versuchsanordnung von einer zweizeitigen Prüfung Abstand genommen, da m. E. es hierbei kaum möglich wäre, die Versuchsbedingungen mit hinlänglicher Genauigkeit wieder herzustellen. Mit Rücksicht auf das eben erwähnte Verhalten von Eledone und Hippocampus wird

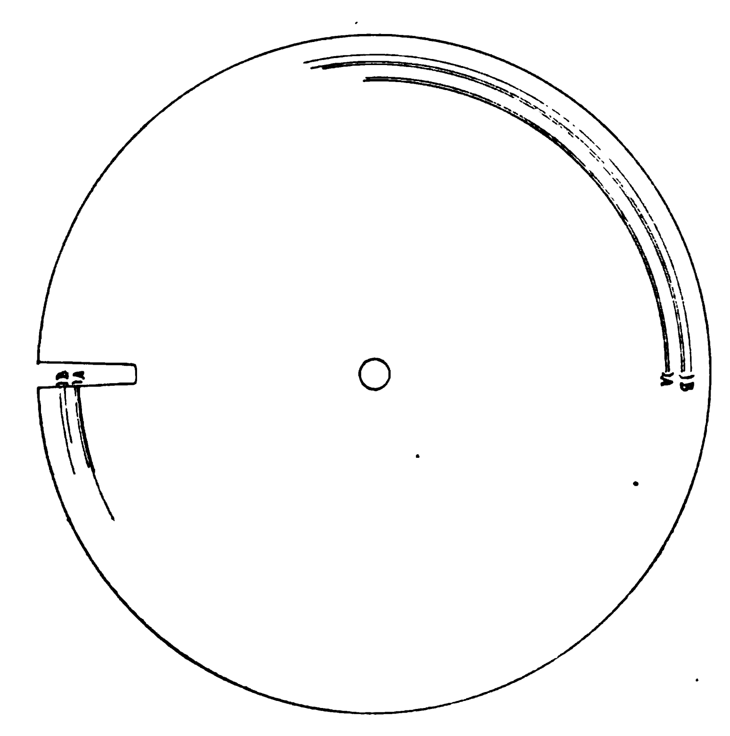


Fig. 5. Der Schwanzschlag-Reflex (zwei verschiedene Versuche). *A*: vor Zerstörung der Statozysten. *B*: nach Zerstörung der Statozysten.

eine wirkliche Erhöhung der Reflextätigkeit als ungemein wahrscheinlich angenommen werden müssen.

IV.

Eine weitere Reihe von Versuchen hatte den Zweck, die Tonusverhältnisse der Muskulatur vor und nach Statozystenläsion zu untersuchen. Als Maasstab hierfür erschien mir die Registrirung der Muskelelastizität bei passiver Dehnung brauchbar, und es wurde

eine solche Registrirung an der Schwanzmuskulatur, die bei Penaeus den weitaus überwiegenden Teil der Gesammtmuskulatur ausmacht, durchgeführt.

Die Figur 8 zeigt die Versuchsanordnung: Der Schwanz eines (vergl. oben S. 158) fixirten Krebses wurde durch eine über kleine

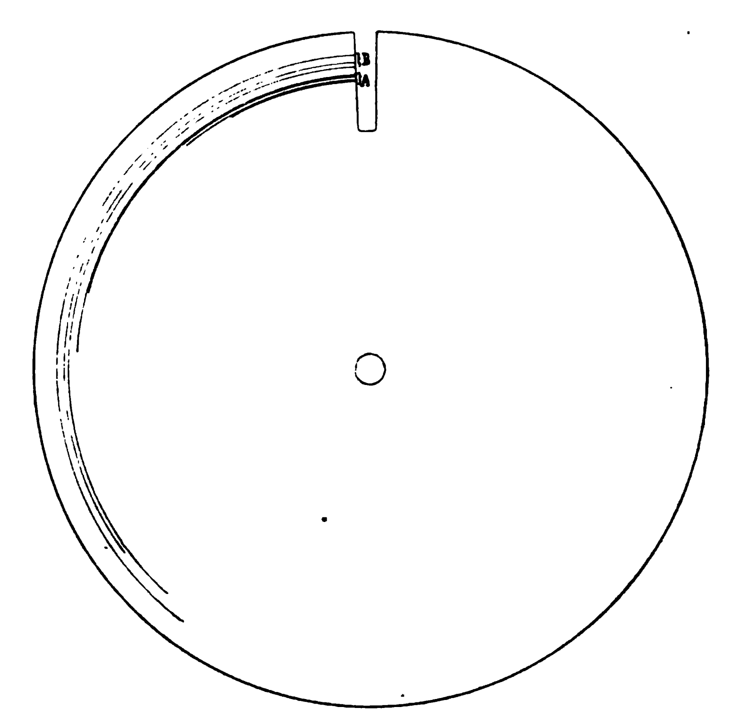


Fig. 6. Der Schwanzschlag-Reflex. *A*: vor Zerstörung der Statozysten. *B*: nach Zerstörung der Statozysten.

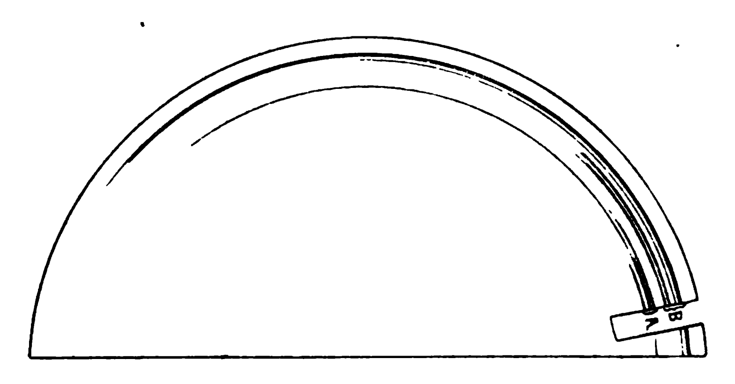


Fig. 7 wie 6.

Rollen laufende Seidenschnur mit dem Schreibhebel verbunden. Ein an den Schreibhebel angehängtes Bleihäkchen hielt durch sein Gewicht den Schwanz des Krebses in einer gewissen geringen Spannung. Sodann wurde am normalen und weiterhin am selben, jedoch seiner Statozysten beraubten Tiere untersucht, um wieviel ein bestimmtes Gewicht den Schwanz des Penaeus, der normaliter in einem ventralwärts offenen stumpfen Winkel zum Rumpfe gehalten wird, zu

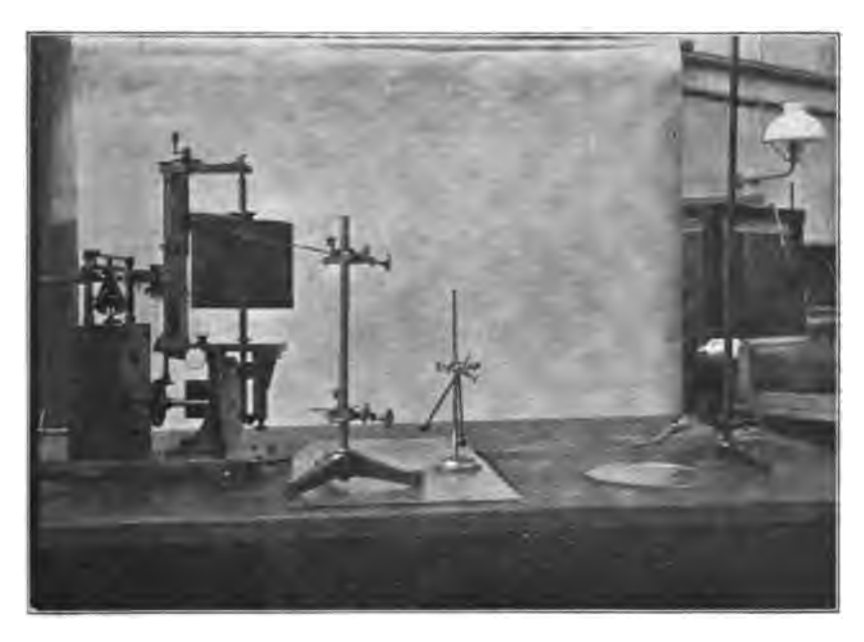


Fig. 8. Versuchsanordnung zur Bestimmung des Tonus der Körpermuskulatur.

strecken vermochte. Die beigedruckte Kurve (Fig. 9) gibt das Resultat derartiger Versuche wieder. Man ersieht aus den Kurven, dass nach Zerstörung der Statozysten bei gleicher Belastung des Registrirhebels die einzelnen Senkungen der Kurve, welche der Streckung des Tieres durch die Belastung des Hebels entsprechen, ungleich tiefer werden. Ferner geht aus den Kurven hervor, dass nach Aufhebung der Belastung beim normalen Tiere der Hebel wieder zur früheren Höhe zurückkehrt oder sogar sich noch darüber hinaus erhebt. Nach Läsion der Statozysten verhält sich dies anders: es wird das ursprüngliche Niveau der Linie vor der Belastung nach Aufhören derselben nicht wieder erreicht; eine die einzelnen Elevationen verbindende Linie konvergirt mit der Grundlinie, während

Fig. 9. Messung des Muskeltonus am selben Tiere (*I*: vor Zerstörung der Statozysten, *II*: nach Zerstörung der Statozysten). Jede Ziffer entspricht je einer Belastung; die korrespondirenden Zahlen entsprechen gleichen Belastungsgewichten.

sie vor dem Eingriffe ihr parallel verlief. Des Weiteren wird das Maximum der jeweiligen Wiedererhebung des Registrirhebels nach Aufhören der Belastung beim statozystenlosen Tiere viel langsamer erreicht als beim normalen Tiere, was aus einem Vergleiche der Kurve bei *a* mit der Stelle bei a_1 in Figur 9 ersichtlich ist.

Dieses Verhalten spricht wohl unzweideutig für einen durch die Statozystenläsion bewirkten Verlust an Tonus, einen hypotonischen Zustand, wie er auch nach anderen Eingriffen am Nervensystem (Durchschneidung der zugehörigen sensiblen Rückenmarkswurzeln beim Wirbeltier, für den Muskel nach Durchschneidung seines Nerven) gefunden wird. Für den vorliegenden Fall der Tonusverminderung kann wohl nur eine Erklärung im Sinne der Ewald'schen Lehre akzeptirt werden, nach welcher der jeweilige Kontraktionszustand, also der Tonus der Bewegungsmuskulatur, permanent reflektorisch von den Statozysten (resp. den Labyrinthen) aus durch beständig von diesen Organen dem Zentralnervensysteme zufliessende Impulse beeinflusst wird, nach deren Wegfall eben die Hypotonie in Erscheinung tritt. Gleiches konnte ich auch für Eledone moschata nachweisen.

V.

Es gelang mir nur ein einziges Mal, einen Penaeus während der Häutung zu überraschen. Ich setzte ihn sofort in ein

sorgfältig gereinigtes grösseres Gefäss, dem permanent durch ein Kugelfilter filtrirtes Seewasser zugeführt wurde, in der Absicht, das Tier am Einbringen fester Partikelchen in seine Statozysten zu verhindern. Es lebte noch 24 Stunden im filtrirten Seewasser; dann starb es aus mir unbekannten Ursachen. So viel konnte jedoch festgestellt werden, dass der Krebs am Tage nach der Häutung — sein Chitinpanzer war noch nicht erhärtet —, wenn er zum Schwimmen veranlasst wurde, dies unsicher, unter starkem seitlichem Schwanken nach beiden Seiten vollführte.

Die mikroskopische Untersuchung einiger Probeschnitte der Statozysten dieses Penaeus, die nach Zelloidineinbettung in toto vorgenommen wurde, ergab, dass die Statozysten beiderseits vollständig vom Zelloidin erfüllt waren. Nirgends fand sich eine Spur von Statozystensand oder eine Lücke in der Zelloidinauskleidung der Zysten, die dafür sprechen konnte, dass etwa während des Schneidens ein Statolithensandkorn durch das Mikrotommesser aus dem Zelloidin gewaltsam entfernt worden war.

Da ich nur über diese eine Beobachtung an Penaeus verfüge und mir auch keine genügend lange Beobachtungszeit zu Gebote stand, kann nicht zu viel Gewicht darauf gelegt werden. Doch liegen genügende derartige Erfahrungen für andere Krustazeen vor, um die Bedeutung der Statozysten resp. des Statozystensandes sicherzustellen. Wohl gibt es auch de norma statozystenlose Krustazeen, und auch Krebse mit Statozysten ohne Statolithen kommen vor, doch werden Statozyste und Statolithen bei freischwimmenden Formen kaum je vermisst. Die statozystenlose Squilla mantis ist gleichsam als Ersatz für das fehlende Organ so breit und flach gebaut, dass schon durch die Art ihres Körperbaues auf rein mechanischem Wege eine stabile Gleichgewichtslage auch während des Schwimmens garantirt erscheint.

Bei Prentiss (9) finden wir interessante Angaben über einen de norma statozystenlosen Krebs, Virbius zostericola, dessen Verhalten der genannte Autor folgendermaassen beschreibt: „Er ist keine freischwimmende Form, sondern heftet sich in von der Schwerkraft unabhängigen Positionen an Gräser an. Zwingt man ihn zum Schwimmen, so schwimmt er in sehr unsicherer Weise, jedoch meist mit dem Rücken nach oben. Man kann ihn leicht auf den Rücken umdrehen, aus welcher Lage er sich nur langsam aufzurichten vermag. Seine unsichere Art zu schwimmen erinnert an die anderer

Krustazeen nach Statozystenzerstörung. Nach Schwärzung der Augen mit Lampenschwarz geht beim Schwimmen jede Orientirung verloren."

Nicht minder interessant sind Prentiss' Untersuchungen über das Schwimmen der Hummerlarven. Eben ausgeschlüpfte Hummerlarven besitzen gar keine Statozyste, erst im zweiten Larvenstadium beginnt sie sich einzustülpen, ist im dritten Larvenstadium eine flache, becherartige Einsenkung und erst im vierten Larvenstadium erscheinen Sinneshaare und Nervenzellen.

Dieser allmählichen Entwicklung der Statozyste entspricht auch die Entwicklung der Schwimmfähigkeit. Eben ausgeschlüpfte Hummerlarven sind sehr unsicher in ihren Bewegungen, schwimmen oder liegen oft auf dem Rücken oder auf einer Seite und haben während des Schwimmens die Tendenz zu seitlichen Rollungen. Die Exopoden der Thoraxanhänge werden herabhängend gehalten, die Bauchsegmente sind ventralwärts gekrümmt und helfen so die Bewegungen etwas sicherer gestalten.

Im zweiten Stadium sind die Verhältnisse im Wesentlichen dieselben.

Im dritten Larvenstadium sind die Bewegungen trotz Fehlens der Statozyste resp. ihrer Funktionslosigkeit sicherer. Dies wird dadurch bewirkt, dass die Thoraxanhänge im Vergleiche zur Körpergrösse verhältnissmässig sehr gross sind, ventralwärts herabhängend gehalten werden und so im Vereine mit der ventralen Krümmung der Abdominalsegmente den Schwerpunkt tiefer legen.

Nach der nächsten Häutung, im vierten Larvenstadium ist das Verhalten der Tiere beim Schwimmen wie mit einem Schlage geändert. Das Abdomen wird im gleichen Niveau wie der Zephalothorax gehalten, die Brustanhänge hängen nicht mehr senkrecht herab, sondern werden nach vorne parallel mit der Längsachse des Körpers gerichtet, ebenso die grossen Scheeren. Die Exopoden der Brustanhänge (die im Larvenstadium zum Schwimmen verwendet wurden) sind verloren gegangen, und das Tier schwimmt behende mit den abdominalen Schwimmfüssen. Obwohl diese neue Haltung im Vergleiche zu den früheren Stadien eine ganz wesentlich unsicherere ist, erscheint das Tier gleichwohl völlig orientirt und sicher in seinen Bewegungen. Wie bereits erwähnt, fällt gerade dieses Stadium mit der Ausbildung der Statozyste und dem Auftreten von Sinneshaaren und Statolithen zusammen!

Wieder anders liegen die Dinge bei der Krabbe. Die Zoëalarve ist unsicher und statozystenlos, die Megalopslarve, die sich vollkommen exakt im Gleichgewichte zu erhalten vermag, besitzt dieses Organe wohl ausgebildet und Statolithen enthaltend, während letztere hinwiederum bei dem — nicht freischwimmenden — erwachsenen Tiere fehlen.

Auf ähnlichen Verhältnissen wie bei den Hummerlarven scheint es auch zu beruhen, dass, wie Bethe (3) fand, Mysis nach Statozystenzerstörung einige Tage später wieder ein stabileres Equilibrium dadurch gewinnt, dass sie das Abdomen aufwärts krümmt und so den Schwerpunkt ihres Körpers tiefer verlegt.

Es gelingt nach Prentiss ganz leicht, Hummerlarven nach der Häutung statolithenlos zu erhalten. Wurden solche im dritten Stadium in filtrirtem Seewasser gehalten und dadurch verhindert, sich nach der neuen Häutung Statolithen in die Statozyste einzuführen, so zeigten die Tiere, die bereits zwei Stunden nach der Häutung munter schwammen und frassen, beim Schwimmen deutlichste Gleichgewichtsstörungen, wie seitliches Schwanken, Schwanken in sagittaler Richtung, Schwimmen mit der Bauchseite nach oben.

VI.

Ganz kurz seien noch die Beziehungen der Statozysten zu den kompensatorischen Augenbewegungen erwähnt. Diese lassen sich gut zur Anschauung bringen, wenn man einen Penaeus in einen langen, einige Zentimeter im Durchmesser haltenden Glaszylinder bringt, diesen ganz mit Wasser anfüllt und bei Ausschluss von Luftblasen fest verkorkt. Man sieht sodann bei Rotation des Glases in den verschiedenen Ebenen die kompensatorischen Augenbewegungen in schönster Deutlichkeit. Zerstörung einer Statozyste setzt die kompensatorischen Augenbewegungen derselben Seite bis auf ein Minimum herab.

Da dieses Verhalten dem von anderen Autoren, wie Clark, Lyon, Prentiss, für andere Krebsarten gefundenen entspricht, habe ich diese Frage nicht weiter verfolgt, und es genügt, auf die Arbeiten dieser Forscher zu verweisen. Bei Carcinus maenas wirkt nach Bethe (5) jede Statozyste hauptsächlich auf das Auge der gekreuzten Seite.

Hier mag Erwähnung finden, dass ich auf Berührung der Statozysten bei Penaeus keine Augenbewegungen konstatiren konnte, die

man mit den Augenbewegungen nach Berührung oder Reizung der Bogengänge bei Wirbeltieren vergleichen könnte. Des Weiteren hat bei Penaeus ein — wenn auch maximales — Beugen und Strecken des Schwanzes bei sanft fixirtem Kopf-Brust-Stücke keine Veränderung der Neigung der Augensstiele zur Folge, wie dies Lyon (8) für Haifische und andere Fische beschreibt.

Eine genaue Besprechung der allgemeinen hierhergehörigen Fragen, sowie ein ausführliches Litteraturverzeichniss findet sich in dem 1. Teile dieser Studien in Pflüger's Archiv. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf diese Arbeit verwiesen.

Litteraturverzeichniss.

1) Th. Beer, Vergleichend-physiologische Studien zur Statozystenfunktion. I. Ueber den angeblichen Gehörsinn und das angebliche Gehörorgan der Crustaceen. Pflüger's Archiv Bd. 73 S. 1—40. 1898.
2) Th. Beer, Vergleichend-physiologische Studien zur Statocystenfunktion. II. Versuche an Crustaceen (Penaeus membranaceus. Pflüger's Archiv Bd. 74 S. 364—382. 1899.
3) Bethe, Die Otocyste von Mysis. Zoolog. Jahrbücher, Abth. f. Anatomie Bd. 8. 1895. (Im Originale nicht zugänglich.)
4) Bethe, Ueber die Erhaltung des Gleichgewichts. Biologisches Centralblatt Bd. 14 S. 95—114. 1894.
5) Bethe, Das Nervensystem von Carcinus maenas. Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. 50 S. 460. 1897.
6) Clark, Ueber Gleichgewichtsphänomene in gewissen Crustaceen. Centralblatt für Physiologie Bd. 8 S. 626. 1895.
7) Lyon, Contribution to the comparative Physiology. The American Journal of Physiology vol. 3. 1899. (Im Originale nicht zugänglich.)
8) Lyon, Compensatory motions in Fishes. The American Journal of Physiology vol. 4. 1901.
9) Prentiss, The otocyst of Decapod Crustacea, its structure, development and functions. Bull. of the Museum of comparative Zoology at Harvard Coll. vol. 36. Nr. 7 July Cambridge, Mass. U.S.A. 1901.

(Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn.)

Abgekürzte quantitative Analyse des Glykogens.

Von

Eduard Pflüger.

Bei der bisher gebräuchlich gewesenen quantitativen Glykogenanalyse nach Brücke-Külz waren immer 3—4 Tage bis zu einer Woche und noch mehr nöthig, um den Procentgehalt festzustellen. Es wurden verschiedene Versuche gemacht, schneller zum Ziele zu gelangen; doch war keiner von Erfolg.

Ich will deshalb hier einen Gang der Analyse empfehlen, welcher in Zeit einiger Stunden, höchstens eines Tages zum Ziele führt.

1. 100 g frischer Organbrei in 100 ccm siedender Lauge von 60 % KOH eingetragen und 2 Stunden erhitzt.

2. Nach Abkühlung in ein Becherglas gegossen, 200 ccm sterilisirtes Wasser zugefügt, gemischt, mit 400 ccm Alkohol von 96 % Tr. gefällt, ohne dass also vorher irgendwie filtrirt worden ist.

3. Nach Absitzen des Niederschlags Filtration durch ein schwedisches Filter von 15 cm Durchmesser. Waschung ein Mal mit einer Mischung von 1 Vol. Lauge von 15 % KOH + 2 Vol. Alkohol von 96 % Tr., dann mit Alkohol von 66 % Tr.

4. Lösung des Niederschlags mit siedendem Wasser, Auskochen des Filters mit dem unlöslichen Rückstand.

5. Neutralisation der Lösung. Nur bei bedeutender Abscheidung von Eiweiss nochmalige Filtration und Auskochen des unlöslichen Rückstandes. Diese zweite Filtration kann meist vernachlässigt werden.

6. Zusatz von Salzsäure, um den Gehalt auf 2,2 % zu bringen. Inversion in 3 Stunden.

7. Nach Abkühlung Neutralisation, Filtration. Bestimmung des Zuckers im Halbschattenapparat. Der Zuckerwerth multiplicirt mit 0,927 gibt den entsprechenden Glykogenwerth.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Breslau.)

Über die Blutversorgung des Gehirns.

Von

Dr. **Paul Jensen.**

(Mit 4 Textfiguren.)

Die vorliegende Abhandlung enthält Ermittlungen über die Blutmenge, die unter normalen Bedingungen in der Zeiteinheit das Gehirn durchströmt; sie bildet demnach ein Glied in der Reihe von Untersuchungen, die von Landergreen und Tigerstedt[1]) und auf Anregung Hürthle's von Thomé[2]) und besonders von Tschuewsky[3]) unternommen wurden, um das Verhältnis festzustellen, das zwischen dem Gewicht der verschiedenen Organe und den sie versorgenden Blutmengen besteht. Man kann dieses Problem auch so formulieren, dass man nach der Grösse des äusseren Widerstandes fragt, den die Gefässbezirke der einzelnen Organe dem Blutstrom darbieten, da die das Organ durchströmende Blutmenge dem Widerstand seiner Strombahn umgekehrt proportional ist. Das Gehirn war in dieser Hinsicht noch nicht untersucht worden; es war daher, zumal bei der grossen Bedeutung dieses Organes, wünschenswert, seine Blutversorgung festzustellen und mit derjenigen anderer Organe zu vergleichen.

I. Plan und Methodik der Untersuchung.

Um das Verhältnis zu ermitteln, das zwischen dem Gewicht eines Organs und der ihm zukommenden Blutmenge be-

1) E. Landergreen und R. Tigerstedt, Studien über die Blutverteilung im Körper. II. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 4 S. 241. 1893.

2) R. Thomé, Arteriendurchmesser und Organgewicht. Pflüger's Arch. Bd. 82 S. 474. 1900.

3) J. A. Tschuewsky, Über Druck, Geschwindigkeit und Widerstand in der Strombahn der Arteria carotis usw. Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 211. 1903.

steht, haben wir drei Faktoren zu bestimmen: 1) das Gewicht des Organs, 2) die in der Zeiteinheit durchströmende Blutmenge und 3) den gleichzeitigen Blutdruck in der zuführenden Arterie. Die Bestimmung dieser Faktoren trifft aber beim Gehirn auf besondere, in der Eigenart seiner Blutversorgung begründete Schwierigkeiten.

Bekanntlich wird das Gehirn durch die beiden Artt. carotides internae und durch die Art. basilaris mit Blut versehen. Daher müssten wir, um unser Problem in dem angedeuteten Sinne zu lösen, in diesen beiden Gefässen das Stromvolum und den Blutdruck experimentell feststellen. Eine solche experimentelle Bestimmung aber lässt sich vorläufig nur für die Art. carotis interna durchführen; doch können wir auf Grund der letzteren die Blutversorgung des ganzen Gehirns, und damit also auch das Stromvolum der Art. basilaris, annähernd berechnen (vergl. S. 175).

Wir wenden uns zunächst zu den Methoden der experimentellen Untersuchung der erwähnten drei Faktoren, deren Bestimmung zur Kenntnis der Blutversorgung des Gehirns von seiten der Carotis interna erforderlich ist.

1. Die Ermittlung des Gewichtes des von der Carotis interna versorgten Gehirnteils geschah in der folgenden Weise: Es wurde zunächst untersucht, welche von den Gefässen an der Gehirnbasis der Strombahn der Carotis interna und welche derjenigen der Art. basilaris angehören, was sich in einer wohl annähernd richtigen Weise auf Grund der Lumina der den Circulus arteriosus Willisii zusammensetzenden Gefässe entscheiden lässt (vergl. Fig. 1).

Es zeigt sich nämlich in der Regel, dass die Art. cerebri media (Art. fossae Sylvii) und anterior (vergl. W. Krause[1]) und Fig. 1) augenscheinlich die Fortsetzung der Carotis interna bilden; dagegen finden die symmetrischen Endäste, mit welchen die Art. basilaris in den Circulus Willisii eintritt, nämlich die Artt. cerebri posteriores, ihre Fortsetzung ganz vorwiegend in der gleichseitigen Art. profunda cerebri und Art. cerebelli superior und posterior. Ausserdem ist wohl auch die im allgemeinen ziemlich enge Art. communicans posterior, welche die Carotis interna und Art. cerebri posterior miteinander

1) W. Krause, Die Anatomie des Kaninchens. 2. Aufl. Leipzig 1884.

verbindet, nach Analogie der Verhältnisse beim Menschen[1]) als Ast des ersteren Gefässes aufzufassen, was auch Krause annimmt; weshalb wir wohl auch schliessen dürfen, dass der hauptsächlichste Seitenast der Communicans posterior, nämlich die Art. choroidea, ihr Blut von der Carotis interna bezieht. Demnach kann man, dem Ausbreitungsgebiet der Art. cerebri media und anterior und communicans posterior (Art. choroidea) folgend, annähernd den von der Carotis interna mit Blut versehenen Gewichtsteil des Gehirns feststellen.

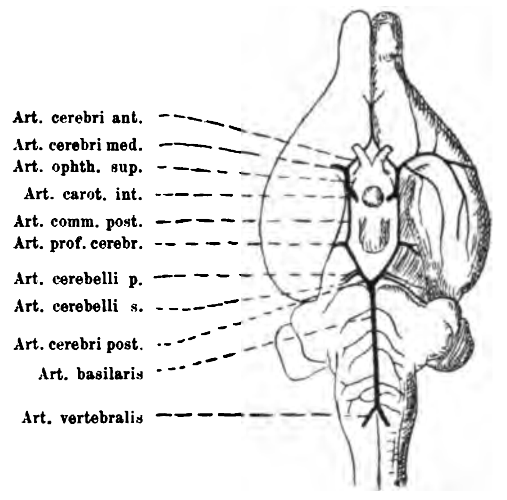


Fig. 1. Die Gehirnbasis des Kaninchens mit ihren Gefässen in natürlicher Grösse[2]).

Um diese Bestimmung möglichst genau ausführen zu können, wurden Gehirne von der Carotis interna aus mit einer dünnflüssigen Farbstofflösung injiziert, die Grenzen des Ausbreitungsgebietes des Carotis interna, also der Verlauf der Art. cerebri media und anterior und der Art. choroidea sorgfältig festgestellt und die zugehörige Gehirnmasse mit dem Messer isoliert und gewogen[3]).

1) Vgl. C. Gegenbaur, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Leipzig, W. Engelmann.

2) Da ich nirgends eine Abbildung des Circulus Willisii des Kaninchens fand, so möge hier eine solche Platz finden.

3) Leider konnten für diese Bestimmung nicht die Gehirne der zu den mitzuteilenden Versuchen benutzten Tiere verwendet werden, da diese zur Feststellung der Arteriendurchmesser (vgl. S. 175) mit einer erstarrenden Masse injiziert werden mussten; diese drang aber nicht weit genug in die feineren Gefässe ein, um die erforderliche Genauigkeit der Abgrenzung zu ermöglichen.

Diese Bestimmung wurde, zugleich mit der Feststellung des Gewichts des ganzen Gehirns, an vier Tieren ausgeführt. Bei der Wägung des Gehirns wurde als Grenze desselben gegen die Medulla oblongata der untere Rand des Corpus trapezoides angenommen, der etwa durch eine Linie zu bezeichnen ist, die durch die mittleren Wurzelfasern des Nervus hypoglossus geht; ungefähr an dieser Grenze, oder auch ein wenig oberhalb derselben, vereinigen sich nämlich die beiden Artt. vertebrales zur Art. basilaris. Dieser Grenze an der Basis des Gehirns entspricht an der Oberseite etwa das untere Ende des Calamus scriptorius. Der der Carotis interna zugehörige Gehirnteil wird im allgemeinen durch den Hirnmantel dargestellt, von dem hauptsächlich nur ein kleiner Teil des Hinterhauptlappens, der sein Blut von der Art. profunda cerebri erhält, abzuziehen ist. Demnach umfasst das Ausbreitungsgebiet der Art. basilaris den grössten Teil des Hirnstammes, den hintersten Abschnitt des Grosshirns und das Kleinhirn.

Die Ergebnisse der Wägung des ganzen Gehirns und des von der Carotis interna versorgten Teiles sind im Folgenden zusammengestellt:

Gewicht des ganzen Gehirns	Gewicht des von der Carot. int. versorgten Gehirnteils
10,0 g	2,2 g
12,0 „	3,0 „
11,0 „	2,6 „
10,3 „	2,4 „
Mittel 10,8 g	2,55 g

Aus den vorstehenden Mittelwerten ergiebt sich, dass der von der Carotis interna durchblutete Gehirnteil 23,6 % des ganzen Gehirns beträgt.

Der letztere Wert wurde zunächst dazu benutzt, das Gewicht des der Carotis interna zugehörigen Gehirnteils der für Stromvolum-Messung verwendeten Tiere zu berechnen, da ihr Gehirngewicht nur im ganzen festgestellt werden konnte (vgl. S. 173 Anm. 3); die bezüglichen Werte sind in Tab. III zusammengestellt. Ferner wurde in derselben Weise für den Mittelwert der in den Versuchsprotokollen aufgeführten Gehirngewichte, welcher 10,6 g beträgt[1]), das mittlere

1) Da ich zu meinen Versuchen stets ziemlich grosse Tiere benutzte, so ist dieser Wert bedeutender als der von Krause (l. c.) angegebene, der nur 9 g beträgt.

Gewicht des der Carotis interna entsprechenden Gehirnteils berechnet, wobei sich 2,5 g ergaben.

Da die Bestimmung des letzteren für die vorliegende Untersuchung von prinzipieller Wichtigkeit ist, so möge hier noch eine Bestätigung der nach dem oben angegebenen Verfahren gewonnenen Ergebnisse Platz finden. Sie gründet sich auf vier Versuche, in denen der Durchmesser der Art. basilaris bestimmt wurde[1]), und auf folgende Überlegungen:

Man kann das Stromvolum der Art. basilaris nach zwei verschiedenen Methoden berechnen. Erstens auf Grund der wohl im allgemeinen zutreffenden Annahme, dass gleiche Gewichtsteile Gehirnsubstanz in der Sekunde gleichviel Blut erhalten. Dann haben wir die Gleichung

$$Q_1 : Q_2 = g_1 : g_2,$$

worin Q_1 das Stromvolum (pro eine Sekunde) der Art. basilaris, Q_2 dasjenige der Carotis interna ist und g_1 und g_2 die Gewichte der entsprechenden Gehirnteile sind. Da $Q_2 = 0{,}0665$ ccm (siehe Tab. III), $g_1 = 5{,}6$ g[2]) und $g_2 = 2{,}5$ g beträgt, so erhalten wir

$$Q_1 = 0{,}149 \text{ ccm}.$$

Zweitens können wir Q_1 berechnen nach der wohl ebenfalls im wesentlichen richtigen Hypothese[3]), dass sich die Stromvolumina zweier Arterien zu einander verhalten wie die vierten Potenzen ihrer Durchmesser, nämlich

$$Q_1 : Q_2 = d_1^4 : d_2^4.$$

Hier bedeutet Q_1 und Q_2 dasselbe wie oben; d_1 und d_2 sind die Durchmesser der Art. basilaris bezw. Carotis interna. Q_2 ist wieder $= 0{,}0665$ ccm, d_1 ist im Mittel aus vier Bestimmungen $= 0{,}76$ mm und $d_2 = 0{,}63$[4]). Danach ist

$$Q_1 = 0{,}141 \text{ ccm}.$$

Diese verhältnismässig gute Übereinstimmung der zwei auf verschiedenen Wegen gefundenen Werte von Q_1 spricht dafür, dass in der ersten der beiden obigen Gleichungen das Verhältnis von $g_1 : g_2$ durch 5,6 : 2,5 annähernd der Wirklichkeit entsprechend wiedergegeben ist, dass also der von der Carotis interna versorgte Gehirnteil im allgemeinen richtig bestimmt ist.

---

1) Vergl. Versuch V (S. 189), IX a (S. 190), XI (S. 191) und XII (S. 191).

2) Dieser Wert ergiebt sich durch Subtraktion aus dem Gewicht des ganzen Gehirns und des der Carotis interna zugehörigen Teiles.

3) Vergl. Thomé, l. c.

4) Die bezüglichen Einzelwerte für die Durchmesser der Art. basilaris sind ebenso wie die der Carotis interna in den Protokollen der obengenannten vier Versuche (S. 189 ff.) angegeben.

Eine kleine Korrektur muss freilich auch hier noch angebracht werden: Die Strombahn der Carotis interna beschränkt sich nämlich nicht völlig auf das Gehirn, vielmehr sind an zwei Stellen kleine Abflusswege nach anderen Organen vorhanden; so geht eine geringe Blutmenge einerseits durch die Art. ophthalmica superior nach dem Auge, andererseits durch die Art. ethmoidalis posterior in die Nasenhöhle. Das erstere Gefäss zweigt sich von der Carotis interna ab, unmittelbar vor ihrer Teilung in die Art. cerebri media und communicans posterior; das durch sie abfliessende Blut lässt sich auf Grund ihres Lumens annähernd bestimmen (vgl. S. 192). Die Art. ethmoidalis posterior ist ein kleiner Ast der Art. cerebri anterior; da sie nur mit einigen feinen Endzweigen in die Nasenhöhle ausstrahlt, so können wir den durch sie bedingten verhältnismässig minimalen Blutverlust für das Gehirn vernachlässigen.

Es seien hier noch einige Bemerkungen über die Konfiguration des Circulus arteriosus Willisii beim Kaninchen angeschlossen, die für die Beurteilung der Blutbewegung in dem letzteren ein gewisses Interesse haben. Es wird von Krause angegeben, dass eine Art. communicans anterior fehle; dagegen habe ich mich bei meinen letzten sieben Versuchen, als ich besonders auf diesen Punkt achtete, viermal von dem Vorhandensein einer Kommunikation zwischen den beiden Artt. cerebri anteriores überzeugt [1]). Ferner möchte ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass hin und wieder Asymmetrien des Circulus vorkommen; so fand ich zweimal die Arteria cerebri ant. dextra viel schwächer entwickelt als die sinistra, und einmal ging die Art. cerebelli superior statt von der Art. cerebri posterior schon von der Basilaris ab, etwa 1 mm vor ihrer Teilungsstelle.

2. Wir kommen nunmehr zur Bestimmung des Stromvolums der Carotis interna (vergl. Fig. 2). Dieses wurde mittelst der registrierenden Stromuhr [2]) von Hürthle gemessen, und zwar diente hierzu das kleine Modell, dessen Cylinder nach Einfügung des Pistons 4,5 ccm Blut zu fassen vermag. Der Schreibhebel der Registriervorrichtung war stets so eingestellt, dass 1 cm Ordinate ein Blutvolum von 1 ccm angab. Zur Erhöhung

---

1) Diese Kommunikation war häufig der Art, dass die beiden Artt. cerebri anteriores sich zu einem gemeinsamen Stamm vereinigten, der sich später wieder teilte.

2) Vgl. K. Hürthle, Beschreibung einer registrierenden Stromuhr. Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 193. 1903.

der Übersichtlichkeit der Stromvolumkurven wurde ein dreiarmiger verstellbarer Ordinatenschreiber verwendet, dessen Arme sich in je 2 cm Abstand voneinander befanden und so Niveaulinien für 0 ccm, 2 ccm und 4 ccm Stromvolum zeichneten. Die Zeitmessung geschah mit Hilfe einer sekundenschreibenden Jaquet'schen Uhr.

Es möge an dieser Stelle auf die Frage eingegangen werden, inwieweit die Stromuhr die normalen Stromvolumina angiebt.

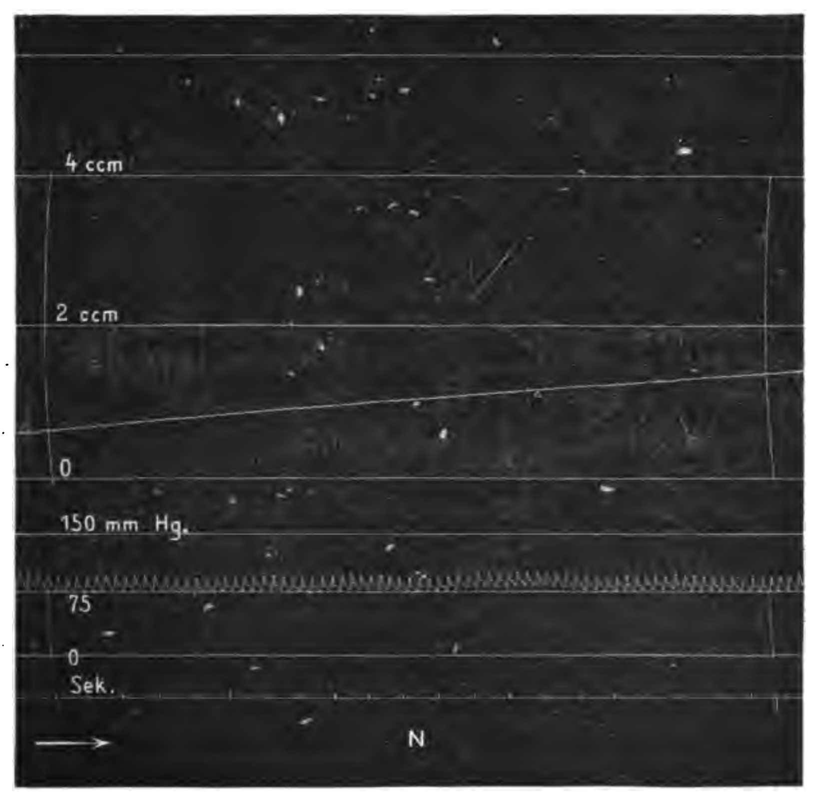


Fig. 2. Stromvolumkurve und Blutdruckkurve der Carotis interna des Kaninchens. (Vgl. Versuch V, S. 189.)

Wir wissen nämlich aus den Versuchen Tschuewsky's[1]), dass das Stromvolum der Arterien des Hundes zu Anfang eines Ver-

1) Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 211. 1903. Vgl. besonders die Versuche 5 B, 6 A und B, 7 A und B, 8 A und B, 10, 11 A, 13 B, 17. Es kommt freilich auch vor, dass das Stromvolum, ebenfalls unabhängig vom Blutdruck, erst einige Zeit nach Beginn des Versuches sein Maximum erreicht und sich dann allmählich wieder vermindert, wie z. B. Versuch 3 A und 4 A und B (Zunahme bis zu 150 %) dartun.

suches im allgemeinen grösser ist als im späteren Verlauf, ohne dass der Blutdruck sich entsprechend ändert, — eine Differenz, die häufig schon nach den ersten 15—20 Sekunden 20 % des ursprünglichen Wertes beträgt. Ferner hat Tschuewsky gefunden, dass, wenn man den Blutstrom durch Abklemmung des peripheren Gefässteils kurze Zeit unterbricht, hernach, ohne entsprechende Steigerung des Blutdruckes, eine Zunahme des Stromvolums von durchschnittlich 50 % erfolgt[1]); diese Zunahme erreicht meist sehr rasch ihr Maximum und beginnt erst etwa nach Ablauf einer Minute wieder langsam zurückzugehen[2]). Tschuewsky macht es wahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine durch die kurzdauernde Anämie bewirkte reflektorische Erweiterung der Strombahn handle. Stellen wir die Frage, welches Stromvolum der Norm am nächsten komme, so dürfen wir das maximale, nach vorübergehender Unterbrechung des Blutstromes sich einstellende wohl kaum als normal bezeichnen; vielmehr am ehesten ein solches, das wir, falls nicht inzwischen ein Eingriff vorgenommen wurde, ein bis zwei Minuten nach Beginn eines Versuches vorfinden. In solchem Falle dürfte die Wirkung der Anämie, welche durch die behufs Einführung der Stromuhr erforderliche Abklemmung der Arterie gesetzt ist, überstanden sein, ohne dass eine andere, das normale Stromvolum beeinträchtigende Wirkung sich schon in nennenswertem Maasse entfaltet haben dürfte.

Bei längerdauernden Versuchen, und zwar bei solchen, wo Arterien benutzt werden, deren Stromvolum im Vergleich zu den Dimensionen der Stromuhr sehr gering ist, macht sich nämlich der Umstand störend bemerkbar, dass das Blut während seines Verweilens in der Stromuhr Veränderungen erfährt, durch welche die Bewegung des Pistons im Stromuhrcylinder erschwert wird. Das hat sich in meinen Versuchen stets nach etwa zwei Minuten in unangenehmer Weise gezeigt. Da dieser Umstand für die Beurteilung meiner Versuchsergebnisse, besonders auch später mitzuteilender, von einschneidender Bedeutung ist, so möchte ich hier noch etwas näher darauf eingehen.

Das Tatsächliche, worum es sich hierbei handelt, besteht in

---

1) J. A. Tschuewsky, Über den Einfluss kurzdauernder Anämie auf den Blutstrom. Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 303. 1903.

2) Vgl. z. B. Versuch 13 (Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 243. 1903).

folgendem: Einige Zeit, nachdem die Stromuhr in Gang gesetzt ist, sieht man, dass sich das Sekundenvolum der Carotis interna fortschreitend vermindert und ebenso die pulsatorischen Schwankungen desselben, sowie auch diejenigen des Blutdruckes, der durch ein kopfwärts von der Stromuhr eingeschaltetes Torsionsfedermanometer registriert wird. Die beifolgende Tabelle I giebt diese Änderungen der drei Grössen, wie sie von 10 zu 10 Sekunden erfolgen, zahlenmässig wieder; und zwar sind für das Stromvolum die je 10 Sekunden entsprechenden Ordinatenänderungen in Millimetern angegeben, und ebenso sind die Mittelwerte der pulsatorischen Schwankungen des Stromvolums und des mit dem Federmanometer gemessenen Blutdruckes für die einzelnen Abschnitte in Millimetern berechnet. Es sei noch bemerkt, dass 1 mm Ordinate der Stromvolumkurve 0,1 ccm durchströmenden Blutes angiebt, dass ferner 1 mm Ordinate der Blutdruckkurve 8,72 mm Hg entspricht, und dass der Mitteldruck während des ganzen Versuches nur wenig abnahm; er betrug zu Anfang 112 mm Hg, am Ende 102,5 mm Hg.

(Siehe Tabelle I auf S. 180.)

Im vorliegenden Falle steigen zunächst Stromvolum und Blutdruckschwankungen etwas an, um dann von der 130. Sekunde an kontinuierlich abzunehmen. Und zwar sehen wir, dass diese Abnahme in beiden Reihen ziemlich parallel verläuft, indem sich das Stromvolum vom Beginn bis zum Schluss des Versuches um 85,5 %, die pulsatorischen Schwankungen des Blutdruckes sich um 89,9 % vermindern.

Aus diesem Tatbestand geht mit Sicherheit hervor, dass die Ursache für das Sinken des Stromvolums in einer Hemmung der Bewegung des Stromuhrpistons liegt; denn wenn — woran man vielleicht auch denken könnte — eine Verengung der Strombahn der Carotis interna die Verlangsamung des Blutstromes bedingte, so müssten der Blutdruck und seine pulsatorischen Schwankungen gleichzeitig ansteigen (wie bei jeder Vermehrung der peripher vom Manometer gelegenen Widerstände) und nicht, wie es im vorliegenden Versuch der Fall ist, abnehmen[1]).

1) Dass es sich nicht etwa um ein Schwächerwerden der Herzkontraktionen handelt, was an sich schon sehr unwahrscheinlich wäre, beweist der Umstand, dass der mittlere Blutdruck bis zum Ende des Versuches nur um etwa 9 % abnimmt (siehe oben), bei unveränderter Pulsfrequenz.

Tabelle I.

Sekunden	Stromvolum in mm Ordinaten	Pulsatorische Schwankungen des Stromvolums in mm Ordinaten	Pulsatorische Schwankungen des Blutdruckes in der peripheren Strohmuhr-Kanüle in mm Ordinaten
0— 10	3,45	0,10	2,99
10— 20	3,6	0,11	2,96
20— 30	3,7	0,11	2,95
30— 40	3,8	0,13	3,06
40— 50	3,8	0,12	3,20
50— 60		Umschaltung der Stromuhr	
60— 70	4,65	0,16	3,12
70— 80	4,15	0,13	3,00
80— 90	4,0	0,13	3,03
90—100	4,15	0,14	3,01
100—110	4,5	0,13	2,82
110—120	4,5	0,14	2,73
120—130		Umschaltung der Stromuhr	
130—140	3,8	0,11	2,38
140—150	2,15	0,07	2,02
150—160	1,75	0,06	1,75
160—170	1,6	0,05	1,63
170—180	1,6	0,05	1,70
180—190	1,6	0,05	1,51
190—200	1,5	0,05	1,48
200—210	1,3	0,04	1,18
210—220	1,2	0,03	1,06
220—230	—	—	—
230—239	1,0	0,03	0,96
240—250	—	—	—
250—260	0,9	0,03	0,71
260—270	—	—	—
270—280	0,75	0,02	0,50
280—290	—	—	—
290—300	0,6	0,02	0,46
300—310	—	—	—
310—320	0,5	0,01	0,31

Die Erschwerung der Bewegung des Kolbens im Cylinder der Stromuhr wird, wie schon oben angedeutet wurde, offenbar durch Veränderungen hervorgerufen, die das Blut beim Verweilen in der Stromuhr erfährt; es dürften die ersten Anfänge der Gerinnung sein, die schliesslich jedem Stromuhrversuch ein gewaltsames Ende bereitet. Sie entwickeln sich um so rascher, je langsamer das Blut in der Stromuhr wechselt, je grösser also die Kapazität der Stromuhr im Verhältnis zum Stromvolum des benutzten Blutgefässes ist. Bei den Versuchen von Tschuewsky, die bis zu 400 Sekunden dauerten, ist von solcher, durch die Stromuhr bedingter Verlangsamung des Blutstromes kaum etwas zu bemerken. Freilich betrug auch in den längerwährenden Versuchen das Sekundenvolum durch-

schnittlich wohl nicht weniger als 1,5 ccm; da der Cylinder der hierbei verwendeten Stromuhr 26 ccm Blut aufzunehmen vermag, so bedurfte es zu seiner jeweiligen Füllung ca. 17 Sekunden. Demgegenüber ist das mittlere Stromvolum der Carotis interna nur 0,0665 ccm; daher beansprucht selbst die kleinste verfügbare Stromuhr, bei einer Kapazität des Cylinders von 4,5 ccm, zur Füllung eine Zeit von 68 Sekunden. Es verweilte demnach in meinen Versuchen das Blut etwa 4 mal so lange in der Stromuhr wie in den Versuchen von Tschuewsky, und das ist offenbar zu viel. Unter solchen Umständen dürfte also das Stromvolum, welches später als zwei Minuten nach Beginn des Versuches registriert wird, im allgemeinen nicht mehr normal sein; um Verhältnisse zu bekommen, wie sie in den Versuchen von Tschuewsky verwirklicht waren, hätte man also die Kapazität des Stromuhrcylinders auf etwa 1 ccm herabzusetzen[1]).

Da nun aber nach den angeführten Untersuchungen von Tschuewsky auch die anfänglichen Werte des Stromvolums wegen der vorangegangenen Anämie nicht als normal betrachtet werden können, so möchte man für die Carotis interna unter den angegebenen Bedingungen die Ermittlung von Normalwerten vielleicht überhaupt für kaum erreichbar ansehen. Dem ist aber entgegenzuhalten, dass gerade für die Strombahn der Carotis interna die Störungen infolge von Anämie auf Grund der mehrfachen Blutbahnen zum Circulus arteriosus Willisii nicht erheblich sein können und daher, wenn überhaupt vorhanden, innerhalb kurzer Zeit überwunden sein dürften. In dieser Hinsicht sind wir daher wohl berechtigt, das anfängliche Stromvolum der Carotis interna als der Norm nahekommend anzunehmen, zumal da dasselbe, wenn kein Eingriff vorgenommen wird, zunächst ziemlich konstant bleibt. Zur Verringerung dieses etwaigen Fehlers trägt ausserdem noch eine besondere Maassnahme bei der Ausführung der Versuche bei (vergl. S. 186 f.): Es ging nämlich zu Beginn eines Versuches ausser dem Blut der Carotis interna auch noch dasjenige der Carotis

1) Die durch die beginnende Gerinnung des Blutes bedingten Störungen dürften sich bei künftigen Versuchen vielleicht vermeiden oder doch erheblich einschränken lassen durch Anwendung der von Jacobj (Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmathol. Bd. 49 S. 342) zuerst rein dargestellten gerinnungshemmenden Substanz des Blutegels, des „Hirudin“. (Zu beziehen von E. Sachsse & Co., Leipzig.)

externa durch die Stromuhr, so dass deren Inhalt sehr schnell wechselte[1], und zwar etwa so schnell wie bei den Versuchen von Tschuewsky. Erst ungefähr 20 bis 50 Sekunden nach dem In-Gang-Setzen der Stromuhr wurde ausschliesslich das Stromvolum der Carotis interna durch diese hindurchgelassen. Während der genannten Zeit konnte sich also die Strombahn der Carotis interna von den etwaigen Folgen einer Anämie erholen, ohne dass, bei dem raschen Blutwechsel, die Beweglichkeit der Stromuhr ungünstig beeinflusst wurde. Auf diese Weise gelang es fast stets, zur Ausmessung des Stromvolums Kurvenabschnitte zu erhalten, die mindestens 30 Sekunden vom Beginn der Stromuhrbewegung entfernt lagen. Auf die Wahl späterer Abschnitte musste im allgemeinen verzichtet werden, da im Verlauf des einzelnen Versuches noch unter möglichst günstigen Bedingungen die Beeinflussung des Stromvolums durch die Durchschneidung und Reizung des Halssympathicus untersucht werden sollte (vergl. die folgende Abhandlung). Es sei hier gleich erwähnt, dass auf Grund der Tatsache, dass die Durchschneidung dieses Nerven niemals eine Änderung des Stromvolums bewirkte[2], in einigen Versuchen, wo die Durchschneidung schon vor der Einführung der Stromuhr vorgenommen worden war, die so gewonnenen Stromvolumina unter die normalen aufgenommen wurden (vergl. Versuch VII b, IX und XI).

Die soeben besprochenen Umstände dürften uns also wohl nicht hindern, das unter den erwähnten Bedingungen registrierte Stromvolum der Carotis interna als annähernd normal anzusehen. Dies um so mehr, als gegenüber den Unterschieden, die bei verschiedenen Individuen gefunden werden, das Stromvolum desselben Individuums in der ersten Zeit ziemlich konstant bleibt.

Doch könnte hier endlich noch ein Einwand erhoben werden. Sobald man nämlich die Carotis externa unterbindet (vergl. S. 181), so dass der Blutstrom jetzt nur noch durch die Carotis interna geht, so steigen bei unserer Versuchsanordnung in der Carotis interna der mittlere Blutdruck und seine pulsatorischen Schwankungen. Wir haben daher jetzt in der Carotis interna eine Blutbewegung

---

1) Durch die Carotis communis des Kaninchens fliessen in einer Sekunde durchschnittlich etwa 0,4 ccm Blut; die Füllung des Cylinders der kleinen Stromuhr beansprucht hier also ca. elf Sekunden.

2) Vergl. die folgende Abhandlung.

unter scheinbar höherem Druck als normal, und zwar beträgt die Druckzunahme durchschnittlich 15,8 % des anfänglichen Druckes. Nun wissen wir aber, dass ohne Einschaltung der Stromuhr der Druck in der Carotis communis durch die Unterbindung der Carotis externa, ja, selbst wenn man die Carotis interna noch mit verschliesst, nur sehr wenig erhöht wird; er bleibt im wesentlichen normal (= Aortendruck). Würde man in eine so verschlossene Carotis die Stromuhr einführen, so würde der Druck sich nirgendwo in dem Gefässe ändern. Dagegen sinkt er peripher von der Stromuhr sofort unter die Norm, wenn man die Carotis externa durchgängig macht, da nämlich in der im Gang befindlichen Stromuhr ein Druckverlust stattfindet, der um so grösser ist, je grösser das Stromvolum[1]). Dieser Druckverlust ist wegen des ziemlich beträchtlichen Stromvolums der Carotis externa + interna recht merklich (etwa gleich der oben angegebenen Druckzunahme bei Abbindung der Carotis externa), während er bei alleiniger Durchgängigkeit der Carotis interna jedenfalls sehr gering sein wird. Er dürfte daher die geringe Druckzunahme, die der Verschluss der Carotis externa an sich bedingt (siehe S. 182), ungefähr kompensieren.

Also ist auch von dieser Seite nichts dagegen einzuwenden, wenn wir das Stromvolum der Carotis interna, das uns die Stromuhr im Anfang der Versuche angiebt, als der Norm nahekommend betrachten.

Für die Untersuchung der Blutströmung in der Carotis interna ergiebt sich als erste Frage diejenige nach der Blutmenge, die in der Sekunde in die Strombahn eintritt, also die Frage nach dem Sekundenvolum. Dieses wurde für jeden einzelnen Versuch aus Abschnitten der Stromuhrkurve ermittelt, die sich durchschnittlich über etwa 15 Sekunden erstreckten und stets dem Zeitraum der ersten zwei Minuten nach Beginn des Versuches angehörten[2]). Ferner wurde für jede Stromuhrkurve auch der mittlere Blutdruck ermittelt[3]). So kann man also das Sekundenvolum der Carotis interna bei dem wirklich vorhandenen Druck bestimmen und erhält damit ein Maass für die Blutversorgung des von ihr aus durchströmten Gehirnteiles.

---

1) Vergl. Hürthle, Pflüger's Archiv Bd. 97 S. 207. 1903, und Tschuewsky, ibidem S. 216 f.

2) Siehe hierüber S. 182 f.

3) Siehe hierüber S. 185.

Von höherem Interesse aber als die Werte für das wirkliche Sekundenvolum der Carotis interna sind für uns diejenigen, die sich durch Umrechnung auf einen Blutdruck von 100 mm Hg und auf 100 g Gehirnsubstanz ergeben. Denn erst so werden die die Blutversorgung des Gehirns charakterisierenden Werte mit den von Tigerstedt und Tschuewsky für andere Organe gefundenen, in gleicher Weise umgerechneten, vergleichbar. Zu dieser Umrechnung ist indessen zu bemerken, dass sie nur annähernd richtige Werte liefert, da die ihr zu Grunde liegende Voraussetzung, dass die Stromvolumina dem arteriellen Blutdruck proportional seien, nicht völlig zutrifft, indem das Stromvolum rascher wächst als der Druck[1]). Da aber in unseren Versuchen der beobachtete Blutdruck in der Regel nahe bei 100 mm Hg lag, so ist der bei der Umrechnung gemachte Fehler nur gering.

Da die Blutversorgung eines Organs oder Körperteils cet. par. von dem Widerstand abhängt, den ihr ganzes Gefässnetz der Blutbewegung bereitet, so gewinnt man durch die Bestimmung dieses äusseren Widerstandes einen anschaulichen Maassstab für die erstere. Man kann den Widerstand eines beliebigen Gefässbezirkes ausdrücken durch denjenigen einer geraden cylindrischen Röhre von bestimmtem Durchmesser und entsprechender Länge[2]). Die Dimensionen dieser Röhre und damit den Widerstand der Strombahn des betreffenden Körperteils kann man aus der Poiseuille'schen Formel berechnen, wenn man die anderen Faktoren kennt, welche die Blutbewegung bestimmen. Es ist nämlich

$$Q = \frac{k \cdot h \cdot d^4}{l},$$

worin Q das Sekundenvolum, k der Viskositätskoëffizient, h der Blutdruck am Anfang der Strombahn, d der Durchmesser und l die Länge der zu suchenden Röhre ist. Von diesen Grössen werden Q und h experimentell bestimmt, k ist durch die Untersuchungen von Hürthle[3]) und Opitz[4]) bekannt und hat bei den mit gemischtem

1) K. Hürthle, Arch. ital. de Biol. vol. 36 p. 54. 1901.

2) K. Hürthle, Über den Widerstand der Strombahn. Deutsche med. Wochenschrift Bd. 23 S. 809. 1897.

3) K. Hürthle, Über eine Methode der Bestimmung der Viskosität des lebenden Blutes und ihre Ergebnisse. Pflüger's Arch. Bd. 82 S. 415. 1900.

4) R. Burton-Opitz, Über die Veränderung der Viskosität des Blutes unter dem Einfluss verschiedener Ernährung und experimenteller Eingriffe. Pflüger's Archiv Bd. 82 S. 447. 1900.

Futter ernährten Kaninchen den Wert 1346; für l endlich können wir einen beliebigen Wert setzen und für diesen dann das zugehörige d berechnen oder umgekehrt. Im Anschluss an die Berechnungen Tschuewsky's wird stets $l = 1000$ mm gesetzt; demnach lassen sich die Widerstände der verschiedenen Strombahnen durch Röhren von 1000 mm Länge und den bezüglichen verschiedenen Durchmessern ausdrücken.

Um ebenso wie das Stromvolum auch den Wert für den Widerstand der Strombahn der Carotis interna mit denjenigen anderer Körperteile vergleichbar zu machen, wurde hier ebenfalls eine Umrechnung für 100 mm Hg und 100 g Gehirnsubstanz ausgeführt[1]).

Als eine weitere für die Kenntnis der Blutbewegung wichtige Grösse wurde schliesslich noch die mittlere Strömungsgeschwindigkeit in der Carotis interna berechnet, und zwar aus dem Sekundenvolum bei einem Druck von 100 mm Hg und dem jeweils festgestellten Durchmesser der Carotis interna.

3. Was endlich die Bestimmung des Blutdruckes während der einzelnen Stromuhrzeiten anbetrifft, so geschah diese mittelst eines Hürthle'schen Torsionsfedermanometers, das mit der kopfwärts[2]) gelegenen Kanüle der Stromuhr kommunizierte und somit den Druck dicht vor der Carotis interna angab. Das Manometer wurde vor jedem Versuche dynamisch geaicht. In fast allen Versuchen wurden gleichzeitig mit der Blutdruckkurve durch einen dreiarmigen Ordinatenschreiber Niveaulinien für den Druck Null, 75 mm Hg und 150 mm Hg gezeichnet.

Über die Ausmessung der Blutdruckkurven ist folgendes zu bemerken:

Für jeden Abschnitt der Stromvolumkurve wurde der zugehörige mittlere Blutdruck bestimmt, indem für sämtliche pulsatorischen Schwankungen das Maximum und Minimum gemessen und hieraus der Mittelwert berechnet wurde. Dies giebt für den Blutdruck beim Kaninchen für unsere Zwecke im allgemeinen genügend genaue Werte. Wo die Pulskurve zu sehr von der Form eines Dreiecks

---

1) Vergl. hierüber Tschuewsky, Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 212. 1903.

2) Schaltet man das Manometer herzwärts von der Stromuhr ein, so erhält man nicht den Druck, unter welchem das Blut in die Strombahn der Carotis interna hineingetrieben wird, da in der Stromuhr ein Druckverlust stattfindet; vergl. S. 183.

abwich, wurde eine Korrektur des in der angeführten Weise berechneten Mittelwertes auf geometrischem Wege vorgenommen, wie in nachfolgender Figur veranschaulicht ist.

Fig. 3.

Es wurde durch Vergleichung einer Anzahl von Pulskurven des entsprechenden Kurvenabschnittes der Typus der betreffenden Pulse ermittelt. Dieser sei durch die ausgezogene Linie der Fig. 3 wiedergegeben. Dann wurde der Inhalt des Dreiecks *a b c* berechnet, von ihm derjenige des kleinen Dreiecks *d e c* subtrahiert und ein neues Dreieck konstruiert, dessen Inhalt gleich jener Differenz und dessen Grundlinie ebenfalls gleich *a b* war; die halbe Höhe dieses neuen Dreiecks giebt dann denjenigen Wert an, den man zu dem Mittelwert der Druckminima des Kurvenabschnittes zu addieren hat, um den korrigierten Mitteldruck zu erhalten.

II. Ausführung der Versuche.

Nach Besprechung der prinzipiellen Punkte sei auf den Gang der Versuche und einige besondere Maassnahmen noch ein Blick geworfen.

Die zu den Versuchen benutzten Kaninchen wurden stets narkotisiert, und zwar erhielten sie einige Zeit vor der Operation 0,012 bis 0,02 g Morphium und hernach Äther, zur Vollendung und Unterhaltung der Narkose.

Die Stromuhr wurde in die Carotis communis eingeschaltet, an der peripher von den Kanülen alle Äste mit Ausnahme der Carotis interna unterbunden wurden, so dass das durch die Stromuhr gehende Blut sich nun ausschliesslich in die Strombahn der letzteren ergoss (vgl. Fig. 4). Ausser der Carotis externa geschahen diese Unterbindungen stets vor Beginn des Versuches; um das letztgenannte Gefäss dagegen wurde zunächst nur ein Faden geschlungen und dieser erst zugezogen, nachdem die Stromuhr in Gang gesetzt war. Auf diese Weise wird bewirkt, dass diejenige Blutmenge, welcher

noch geringe Mengen der zur anfänglichen Füllung der Stromuhr verwendeten Ringer'schen Flüssigkeit beigemischt sind, grösstenteils noch durch die Carotis externa abfliessen kann und daher nur zum geringeren Teil in das Gehirn gelangt, das gegen veränderte Blutbeschaffenheit sehr empfindlich ist. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens wurde schon oben angeführt (S. 181 f.).

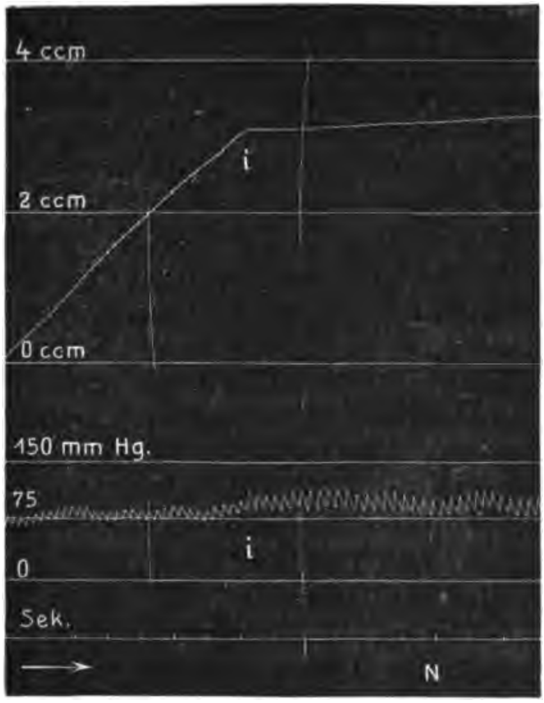


Fig. 4. Stromvolum- und Blutdruckkurve der Carotis communis (Kaninchen) und Carotis interna. Bei *i* Abbindung der Carotis externa. Vergl. Versuch XI, S. 191.

Bezüglich der Präparation der Carotis interna sei daran erinnert, dass sehr häufig noch Seitenäste von ihr abgehen, deren Nichtbeachtung beträchtliche Fehler bedingen würde. In zehn Fällen habe ich fünfmal solche Seitenäste gefunden; darunter war viermal der abgehende Ast (Art. occipitalis) etwa ebenso dick wie der zum Gehirn gehende Teil der Carotis interna derselben Seite; neben der Art. occipitalis war zweimal noch ein kleinerer Gefässzweig vorhanden; einmal war ein solcher der einzige Seitenast der Carotis interna [1]).

1) Krause (l. c. S. 252) erwähnt das Auftreten der Art. occipitalis als Ast der Carotis interna als eine Varietät, über deren Häufigkeit er nichts aussagt.

Es ist hier noch anzuführen, dass ausser den benutzten Blutgefässen stets auch, zum Zwecke einer späteren Durchschneidung und Reizung[1]), der Halssympathicus derselben Seite präpariert wurde. Dieser Umstand ist insofern zu beachten, als schon die Freilegung eines Nerven eine Erregung der Vasomotoren zur Folge haben kann[2]). Freilich geht diese nach einiger Zeit vorüber und dürfte daher bei meinen Versuchen kaum gestört haben, da zwischen der Präparation und der Registrierung des Stromvolums mindestens 15 Minuten verflossen.

Nach Beendigung eines Versuches wurde das Kaninchen durch Verbluten getötet und die untersuchte Strombahn mit einer nach kurzer Zeit erstarrenden gefärbten Gipsmasse unter einem Druck von etwa 120 mm Hg injiziert[3]). Dann wurde die Carotis interna sorgfältig bis zur Schädelbasis präpariert und nachgesehen, ob die Unterbindungen richtig und vollständig waren. Ferner wurde der Durchmesser der Carotis interna, sowie nach der Präparation des Gehirns diejenigen der anderen Hirngefässe mit einem Zeiss'schen Deckglastaster gemessen. Bei diesen Messungen können, wegen der Kleinheit der Gefässe und der öfters unvollkommenen Injektionserfolge grössere Fehler unterlaufen. Am zuverlässigsten sind naturgemäss die Messungsergebnisse für die Carotis interna; diese wurde möglichst dicht an der Gehirnbasis gemessen, und zwar, wie bei allen Bestimmungen, stets hinsichtlich ihres äusseren Durchmessers; der Wert der doppelten Wanddicke der in Betracht kommenden kleinen Gefässe fällt mit etwa 0,05 mm in die Grenzen der Messungsfehler. Für die Art. cerebri posterior und basilaris ist zu beachten, dass sie im Gegensatz zur Carotis interna wohl nicht immer bis zur normalen Weite injiziert waren, da die Gipsmasse jenseits der letzteren zunächst die engere Communicans posterior passieren und dann durch die weitere Art. cerebri posterior und basilaris einen relativ freien Abfluss nach den Artt. vertebrales u. s. w. fand[4]). Daher konnte nur in wenigen Versuchen der Durchmesser der Art. basilaris mit genügender Genauigkeit bestimmt werden.

---

1) Vergl. S. 182.

2) Vergl. J. A. Tschuewsky, Pflüger's Archiv Bd. 97 S. 280. 1903.

3) Vergl. R. Thomé, Arteriendurchmesser und Organgewicht. Pflüger's Archiv Bd. 82 S. 476. 1900.

4) Um diesem Missstand abzuhelfen, würde es sich empfehlen, gleichzeitig mit der untersuchten Carotis interna auch die Vertebralarterien, von der Aorta aus, zu injizieren.

Den Abschluss dieser Untersuchungen an der Leiche bildete die Wägung des ganzen Gehirns und des vornehmlich von der Carotis interna versorgten Teils.

III. Versuche und Versuchsergebnisse.

Von den Versuchen wurden diejenigen ausgeschaltet, bei denen die nachträgliche Präparation der Carotis interna zeigte, dass von ihr noch Gefässe abgingen, die sich der Unterbindung entzogen hatten. Andere Versuche konnten wegen sehr früh eintretender Gerinnung nicht verwertet werden.

In allen Versuchen, mit Ausnahme von XIII und XIV, waren die Gefässe der linken Seite benutzt worden.

Versuch IV.

Kaninchen. Körpergewicht: 2,6 kg. Fütterung: Kartoffeln, Mohrrüben, Brot.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,6 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	10,0 g
Abbindung der Carotis externa nach	35 Sek.[1])
Stromvolum der Carotis int. während der 52.—79. Sek.[1])	0,79 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	99,0 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor Abbindung der Carotis externa	84,6 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis int. bei 100 mm Hg	0,0291 ccm

Versuch V (vergl. Fig. 2, S. 177).

Kaninchen. Körpergewicht 2,7 kg. Vordere Kommunikation am Circulus Willisii vorhanden[2]).

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,60 mm
Durchmesser der injizierten Art. basilaris	0,75 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	11,5 g
Abbindung der Carotis externa nach	64 Sek.
Stromvolum der Carotis int. während der 84.—104,7. Sek. . . .	0,76 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	85,7 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa . .	78,3 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis int. bei 100 mm Hg	0,0428 ccm

Versuch VII a und b.

Kaninchen. Körpergewicht 3,52 kg. Stromuhr 15 Minuten nach Abschluss des Versuches a zum zweiten Male (b) eingeführt. Diesmal erheblich vermindertes Stromvolum. Vordere Kommunikation des Circulus vorhanden.

---

1) Die Sekunden sind hier und im folgenden stets vom Augenblicke des In-Gang-Setzens der Stromuhr ab gerechnet.

2) Vergl. S. 176.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,65 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	11,5 g
a) Abbindung der Carotis externa nach	36 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 96.—117. Sek.	1,0 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	118,1 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa	108,9 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,0387 ccm
b) Stromvolum der Carotis interna während der 25.—40,9 Sek.	0,1 ccm[1])
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	102,7 mm Hg

Versuch VIII.

Kaninchen. Körpergewicht 2,87 kg. Vordere Kommunikation vorhanden.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,65 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	10,5 g
Abbindung der Carotis externa nach	32 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 43.—60,8 Sek.	0,97 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	97,9 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa	71,0 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,0557 ccm

Versuch IX a.

Kaninchen. Körpergewicht 3,02 kg. Circulus asymmetrisch; Abgang der Art. cerebelli sup. sin. von der Art. basilaris, Art. cerebri ant. dextra erheblich schwächer als die sinistra. Keine vordere Kommunikation.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,6 mm
Durchmesser der injizierten Art. basilaris	0,7 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	10,0 g
Abbindung der Carotis externa nach	30 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 45.—53. Sek.	0,92 ccm[2])
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	118,6 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor Abbindung der Carotis externa	108,6 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,0969 ccm[2])

Versuch X.

Kaninchen. Körpergewicht 2,19 kg. Vordere Kommunikation vorhanden.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,6 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	10,5 g
Abbindung der Carotis externa nach	53 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 55.—70,8 Sek.	0,85 ccm[2])
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	84,2 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa	70,3 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,0639 ccm[2])

---

1) Hier war der gleichseitige Halssympathicus durchschnitten; vergl. S. 182.

2) Die angeführten Werte gelten für das Stromvolum nach Durchschneidung des Halssympathicus; vergl. hierzu S. 182.

Versuch XI (vergl. Fig. 4, S. 187).

Kaninchen. Körpergewicht 2,21 kg. Vor Beginn des Versuches über dem linken Stirnhirn Schädel trepaniert; da die Dura mit dem Knochen verwachsen, Freilegung des Gehirns auf einer Kreisfläche von 1 cm Durchmesser. Vordere Kommunikation vorhanden.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,55 mm
Durchmesser der injizierten Art. basilaris	0,70 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	10,5 g
Abbindung der Carotis externa nach	32 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 34.—42,2 Sek.	0,2 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	96,7 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa	87,9 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,0252 ccm[1])

Versuch XII.

Kaninchen. Körpergewicht 2,72 kg. Durch ein Missgeschick bei der Präparation der Carotis grösserer Blutverlust, daher 2 ccm einer körperwarmen 0,6%igen Kochsalzlösung subkutan injiziert. Trotz geringen Blutdrucks (siehe unten) das wirkliche Stromvolum (Sekundenvolum beim wirklichen Blutdruck) keineswegs von unternormaler Grösse. Keine vordere Kommunikation.

Durchmesser der injizierten Carotis interna	0,75 mm
Durchmesser der injizierten Art. basilaris	0,9 mm
Gewicht des ganzen Gehirns	11,0 g
Abbindung der Carotis externa nach	31 Sek.
Stromvolum der Carotis int. während der 45.—54,25 Sek.	0,7 ccm[1])
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	50,1 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa	45,8 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis int. bei 100 mm Hg	0,1574 ccm

Versuch XIII.

Kaninchen. Körpergewicht 2,55 kg. Stromuhr in die Carotis dextra eingeführt. Gehirngefässe nur mit einer dünnflüssigen Farbstofflösung injiziert, so dass die normalen Arteriendurchmesser nicht bestimmt werden konnten. Keine vordere Kommunikation; aber die Art. cerebri anterior dextra viel stärker entwickelt als die sinistra und mit grösseren Ästen auf die linke Seite übergreifend und hier Anastomosen bildend.

Gewicht des ganzen Gehirns	9,8 g
Abbindung der Carotis externa nach	28 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 88.—118. Sek.	1,28 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	114,0 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa	97,4 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,0351 ccm

1) Nach Durchschneidung des Halssympathicus; vergl. S. 182.

Versuch XIV.

Kaninchen. Körpergewicht 2,98 kg. Stromuhr in die Carotis dextra eingeführt. Gefässinjektion wie in Versuch XIII. Eine typische Art. communicans anterior vorhanden.

Gewicht des ganzen Gehirns	10,3 g
Gewicht des von der Carotis interna dextra versorgten Hirnteils.	2,4 g
Abbindung der Carotis externa nach	17 Sek.
Stromvolum der Carotis interna während der 28.—38,8 Sek. . .	1,25 ccm
Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit	103,8 mm Hg
Mittlerer Blutdruck vor der Abbindung der Carotis externa . .	86,3 mm Hg
Sekundenvolum der Carotis interna bei 100 mm Hg	0,1115 ccm

In den folgenden Tabellen sollen die aus den mitgeteilten Versuchen gewonnenen Daten und einige aus ihnen abgeleitete Grössen zusammengestellt werden. Tab. II giebt eine Übersicht über die normalen Sekundenvolumina der Carotis interna und die zugehörigen Werte des mittleren Blutdruckes[1]; in die ausführlichere Tab. III sind die verschiedenen abgeleiteten Grössen und die für sie in Betracht kommenden Daten aufgenommen.

Tabelle II.

Nummer des Versuchs	Normales Sekundenvolum in ccm	Mittlerer Blutdruck in mm Hg
IV	0,0288	99,0
V	0,0367	85,7
VII a	0,0457	118,1
VIII	0,0545	97,9
IX a	0,1150	118,6
X	0,0538	84,2
XI	0,0244	96,7
XIII	0,0400	114,0
XIV	0,1157	103,8
Mittel:	0,0572	101,6

(Siehe Tabelle III auf S. 193.)

Zu dieser Tabelle ist zu bemerken, dass auch hier, wie in Tab. II die Versuche VIIb und XII aus den oben angegebenen Gründen fortgelassen wurden.

1) Hierbei sind die Versuche VIIb und XII weggelassen, weil im ersteren, wo die Stromuhr zum zweiten Male eingeführt worden war, das Stromvolum auffallend gering war und in Versuch XII der Blutdruck infolge eines Blutverlustes einen abnorm niedrigen Wert hatte.

Tabelle III.

Nummer des Versuchs	Körpergewicht des Kaninchens in g	Lumen der Carotis interna in mm	Gewicht des von der Carotis int. versorgten Gehirnteils		Stromvolum in ccm bei 100 mm Hg-Druck			Äusserer Widerstand: Röhre von 1 m Länge und x mm Lumen		Strömungsgeschwindigkeit in der Carotis int. in mm bei 100 mm Hg-Druck
			in g	in Proz. des Körpergewichts	in der Carotis interna pro Sek.	für 100 g Gehirn pro Sek.	für 100 g Gehirn pro Min.	in der Strombahn der Carotis int. x =	für 100 g Gehirn x =	
IV	2600	0,6	2,3	0,088	0,0291	1,265	75,90	0,6819	1,751	102,9
V	2700	0,6	2,7	0,100	0,0428	1,585	95,10	0,7509	1,853	148,6
VII a	3520	0,65	2,7	0,077	0,0387	1,433	85,98	0,7323	1,806	116,6
VIII	2870	0,65	2,5	0,087	0,0557	2,228	133,68	0,8021	2,017	167,9
IX a	3020	0,6	2,3	0,076	0,0969	4,213	252,78	0,9211	2,365	342,7
X	2190	0,6	2,5	0,114	0,0639	2,556	153,36	0,8301	2,089	226,0
XI	2210	0,55	2,5	0,113	0,0252	1,008	60,40	0,6578	2,265	102,3
XIII	2550	—	2,3	0,090	0,0351	1,526	91,56	0,7146	1,835	—
XIV	2980	—	2,4	0,082	0,1115	4,646	278,76	0,9540	2,399	—
Mittel:	2740	0,61	2,5	0,092	0,0665	2,273	136,4	0,7827	2,042	172,4

Sodann wollen wir im Anschluss an die Tabelle uns zur Frage wenden, wieviel von dem Blute der Carotis interna dem Gehirn durch die Art. ophthalmica superior entzogen wird[1]). Das Sekundenvolum der letzteren beläuft sich bei einem durchschnittlichen Lumen dieses Gefässes von 0,08 mm auf etwa 0,000015 ccm, also 0,024 % des gesamten Sekundenvolums der Carotis interna[2]). Diesen geringen Betrag aber können wir als innerhalb der Fehlergrenzen liegend vernachlässigen und das ganze Stromvolum der Carotis interna als dasjenige für die 2,5 g Gehirnsubstanz ansehen.

Aus dem letzteren Werte können wir endlich, nach der schon früher (S. 175 und 184) benutzten Hypothese, auch die Blutmenge Q berechnen, die das ganze Gehirn des Kaninchens in der Sekunde erhält:

$$Q : 0{,}0665 = 10{,}6 : 2{,}5,$$
$$Q = 0{,}282 \text{ ccm}.$$

Die Grösse Q lässt sich auch noch auf einem anderen Wege ermitteln, nämlich durch Addition des doppelten Sekundenvolums der Carotis interna und des Sekundenvolums der Art. basilaris, wie es nach dem zweiten der beiden oben (S. 175) angegebenen Verfahren berechnet wurde. Wir erhalten dann:

$$Q = 2 \times 0{,}0665 \text{ ccm} + 0{,}141 \text{ ccm} = 0{,}274 \text{ ccm}.$$

Als mittlerer äusserer Widerstand der Gefässbahnen des ganzen Gehirns ergiebt sich nach der obigen Formel (vgl. S. 184) unter Zugrundelegung des ersteren der beiden obigen Werte von Q (= 0,282 ccm) derjenige einer Röhre von 1 m Länge und 1,20 mm Lumen.

Vergleichen wir das Stromvolum des Gehirns mit den Werten, die von Landergreen und Tigerstedt und von Tschuewsky[3]) beim Hunde für andere Organe gefunden wurden, so haben wir unter der Voraussetzung einer ähnlichen Blutversorgungsskala beim Hund und Kaninchen das Gehirn zwischen Niere und Schilddrüse einzureihen. Diese Skala[4]) zeigt dann für 100 g Organ bei 100 mm Hg folgende Minutenvolumina:

1) Vergl. S. 176.
2) Vergl. S. 193 Tabelle III.
3) Vergl. S. 171.
4) Vergl. Tschuewsky, Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 286. 1903.

Hintere Extremität	5 ccm
Skelettmuskel (Ruhe)	12 „
Kopf	20 „
Niere	100 „
Gehirn	136 „
Schilddrüse	560 „

Dass auch beim Hund das Gehirn die bezeichnete Stelle einnimmt, ergiebt sich aus zwei von mir angestellten Versuchen; ihr Mittel beträgt für 100 g Gehirn bei 100 mm Hg in der Minute 138,0 ccm[1]). Für das Gehirn des Menschen dürfen wir wohl mindestens einen Wert von ähnlicher Höhe annehmen.

---

1) In diesen Versuchen betrugen die Sekundenvolumina der Carotis interna 0,42 und 0,59 ccm bei einem mittleren Blutdruck von 132 bezw. 117 mm Hg. Daraus ergiebt sich für die Carotis interna bei 100 mm Hg ein mittleres Sekundenvolum von 0,4 ccm. Der Durchmesser der Carotis interna betrug im Mittel 0,9 mm, derjenige der Art. basilaris 1,1 mm. Danach berechnet sich das Sekundenvolum der letzteren (vergl. S. 175) bei 100 mm Hg auf 0,89 ccm. Somit ist das Sekundenvolum sämtlicher Arterien des Gehirns = 2 × 0,4 + 0,89 = 1,69 ccm. Das Gehirn wiegt im Mittel 75 g; daher ist das Sekundenvolum für 100 g Gehirn = 2,3 ccm.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Breslau.)

Über die Innervation der Hirngefässe.

Von

Dr. **Paul Jensen.**

(Mit 2 Textfiguren.)

I. Gegenwärtiger Stand der Frage.

Über die Frage, ob die Gehirngefässe Vasomotoren haben und ob diese sich ebenso verhalten wie andere Gefässnerven, gehen, trotz vielfacher Bearbeitung des Problems, die Ansichten immer noch erheblich auseinander. Manche Autoren sind der Meinung, dass die Gehirngefässe Vasomotoren besitzen, die sich ebenso verhalten wie diejenigen der übrigen Blutgefässe, andere dagegen geben zwar die Existenz solcher Nerven zu, sprechen ihnen aber besondere, den übrigen Vasomotoren fehlende Eigenschaften zu, während endlich eine dritte Gruppe von Autoren an dem Vorhandensein von Gehirnvasomotoren überhaupt zweifelt und die Änderungen der Blutzirkulation im Gehirn nur von denen des allgemeinen arteriellen und venösen Blutdruckes abhängig sein lässt.

Diese Verschiedenheit der Meinungen ist, wie so häufig, vor allem dadurch zustande gekommen, dass man zur Lösung des Problems verschiedene Methoden angewendet hat, deren Ergebnisse zum Teil erheblich voneinander abwichen.

Eine Darlegung des heutigen Standes des Problems dürfte am zweckmässigsten an die einzelnen Methoden und ihre Ergebnisse anknüpfen, wie dies vor wenigen Jahren schon durch Biedl und Reiner[1]) geschehen ist. An manchen Punkten brauche ich daher nur auf die Abhandlung dieser Autoren zu verweisen.

1) A. Biedl und Th. Reiner, Studien über Hirnzirkulation und Hirnoedem, II. Zur Frage der Innervation der Hirngefässe. Pflüger's Arch. Bd. 79 S. 158. 1900.

Die gedachten Methoden sind:

1. Die direkte Inspektion der Gefässe der Gehirnoberfläche nach Eröffnung der Schädelhöhle.
2. Die Untersuchung der Volumschwankungen des Inhalts der Schädel-Rückgrat-Kapsel.
3. Die Untersuchung der Druckschwankungen des letzteren.
4. Die Untersuchung des Blutdruckes in den Gehirnvenen.
5. Die Untersuchung der Geschwindigkeit der Blutströmung in den letzteren.
6. Die Untersuchung des Blutdruckes in den Arterien des Gehirns.
7. Die histologische Untersuchung der Gehirngefässe in Bezug auf Nervenelemente.

Zu den Methoden 1—6, nämlich den physiologischen Methoden, ist im allgemeinen hinzuzufügen, dass die bezüglichen Beobachtungen und Registrierungen vorgenommen wurden zunächst ohne andere Eingriffe als die durch die Versuchstechnik bedingten, dann teils nach Durchschneidung des Halssympathicus (Kaninchen, Katze) bezw. Vago-Sympathicus (Hund), teils bei elektrischer Reizung dieser Nerven, teils endlich bei Einwirkung verschiedener chemischer Agentien, deren Wirkungen auf die Gefässnerven im allgemeinen bekannt waren.

Hinsichtlich näherer Aufschlüsse über die Methoden 1—4 sei auf die kritischen Darlegungen von Biedl und Reiner verwiesen. Hier ist auch besonders betont, dass alle diese Methoden nur dann eindeutige Ergebnisse zu liefern imstande sind, wenn sie in geeigneter Weise miteinander kombiniert werden. Und es wird daselbst eine Zusammenstellung solcher zweckmässiger Kombinationen gegeben.

An dieser Stelle soll nur auf diejenigen Methoden bezw. Kombinationen von solchen etwas näher eingegangen werden, deren Ergebnisse zur Beurteilung des vorliegenden Problems besonders in Betracht kommen.

In erster Reihe steht hier die von Hürthle[1]) eingeführte Methode der Messung des Blutdruckes im Circulus arteriosus Willisii (Methode 6). Das Wesentliche der Versuchsanordnung sei kurz charakterisiert:

---

1) K. Hürthle, Beiträge zur Hämodynamik. III. Untersuchungen über die Innervation der Hirngefässe. Pflüger's Arch. Bd. 44 S. 561. 1889.

Es wurde, besonders beim Kaninchen, in die Carotis einer Seite sowohl herzwärts zur Registrierung des Blutdrucks in der Aorta als auch kopfwärts, nach Abbindung aller Äste mit Ausnahme der Carotis interna, zur Aufzeichnung des Druckes im Circulus arteriosus Willisii je ein Manometer eingeführt und das Verhältnis des Circulusdruckes (p) zum Aortendruck (c) unter verschiedenen Bedingungen festgestellt. Der Quotient $\frac{p}{c}$ ist nach den experimentellen und theoretischen Untersuchungen von Hürthle ein Mass für die Gesamtheit der äusseren Widerstände, die der Blutstrom in der Strombahn findet, an welcher die Manometer angebracht sind; und diese Widerstände sind abhängig von der Länge und dem Querschnitt einerseits der Gefässe, die zwischen den beiden Manometern liegen, andererseits aber auch aller von diesen Gefässen abgehenden Arterien mit ihren Kapillargebieten und Venen. Es ist nun einleuchtend, dass Änderungen der Gefässquerschnitte in den eben unterschiedenen beiden Anteilen der Gefässbahn den Quotienten $\frac{p}{c}$ in entgegengesetzter Weise beeinflussen müssen: eine Verengung der Verbindungsgefässe zwischen den beiden Manometern muss durch Erniedrigung von p den Quotienten verkleinern, eine Erweiterung derselben ihn vergrössern, während für eine Verengung und Erweiterung der Seitenäste mit ihren Kapillaren und Venen, also der Abflusswege für das Blut, das Umgekehrte gilt. Daher können wir unter gewissen Voraussetzungen aus Änderungen von $\frac{p}{c}$ auf bestimmte Änderungen der Querschnitte z. B. des Verzweigungsgebietes der Carotis interna im Gehirn einen Schluss ziehen. Zu den erforderlichen Voraussetzungen gehört einerseits der Umstand, dass der Venendruck im Kopfgebiet sich während des Versuches nicht ändert, eine Forderung, die bei den massgebenden Versuchen stets erfüllt war; andererseits wird die prinzipiell wichtige Voraussetzung gemacht, dass von den vasomotorischen Querschnittsänderungen jedenfalls in geringerem Masse diejenigen der grösseren Arterien, wozu auch die Carotis interna und die Arterien des Circulus gehören, vielmehr vorwiegend die der Arteriolen und Kapillaren die massgebenden Widerstandsänderungen der betreffenden Strombahnen bedingen.

In Anbetracht der Bedeutung dieser Voraussetzung möge ihre

Berechtigung etwas näher begründet werden, zumal da dieses Problem bis jetzt noch wenig bearbeitet worden ist. Es kommt hier zweierlei in Betracht: einerseits die Verteilung der äusseren Widerstände einer Strombahn auf ihre verschiedenen Abschnitte (Arterien, Kapillaren, Venen) und andererseits die Grösse der Widerstandsänderungen dieser einzelnen Abschnitte.

Für die Lösung des erstgenannten Problems haben wir keine sicheren Anhaltspunkte. Zwar hat A. Fick[1]) mit Hilfe des Modelles einer Strombahn den experimentellen Nachweis zu erbringen gesucht, dass das Gefälle in den Arteriolen und Kapillaren nicht nennenswert grösser sei als in den grösseren Arterien, dass vielmehr die grösste Abnahme des Blutdruckes erst beim Übergang der Kapillaren in die Venen stattfinde. Gegen diese Ableitungen aber hat schon B. Lewy[2]) meines Erachtens mit Recht Einspruch erhoben; hinsichtlich des Näheren sei auf diese Kritik verwiesen. Lewy sucht dann mit Hilfe bestimmter Werte für die Dimensionen der Arteriolen und Kapillaren, die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und seine Viskosität das Gefälle in diesen Gefässen zu berechnen und kommt zu dem Ergebnis, dass der grösste Druckverlust in der Zone der Arteriolen und nächstdem in derjenigen der Kapillaren stattfinde; er sei ein Mehrfaches von dem der grösseren Arterien und Venen. Dieses Ergebnis kann freilich nur im grossen und ganzen eine gewisse Wahrscheinlichkeit beanspruchen, da manche Voraussetzungen der Berechnungen von Willkür nicht ganz frei sind. Im Sinne dieser Annahme würden wir zu erwarten haben, dass eine Widerstandserhöhung im Gebiete der Arteriolen und Kapillaren für den Gesamtwiderstand viel mehr ins Gewicht falle als eine solche im Bereich der grösseren Arterien.

Hierbei ist nun aber noch der zweite für die Beurteilung der Widerstandsverhältnisse bedeutungsvolle Umstand in Betracht zu ziehen: Es ist nämlich wahrscheinlich, dass die kleinen Gefässe, im besonderen die Arteriolen und Kapillaren, bei Vasokonstriktorenreizung ihr Lumen verhältnismässig stärker verengen können als die grösseren Arterien. Bei den grossen Gefässen, wie z. B. der Carotis communis, sind derartige Kaliberänderungen ja anerkannt gering,

1) A. Fick, Über den Druck in den Blutkapillaren. Pflüger's Arch. Bd. 42 S. 482. 1888.

2) B. Lewy, Die Reibung des Blutes. Pflüger's Arch. Bd. 65 S. 447. 1897.

während Steinach und Kahn[1]) für die Kapillaren nachgewiesen haben, dass sie sich bei Vasokonstriktorenreizung bis zum völligen Verschwinden ihres Lumens zu verengen vermögen. Sogar bei Kapillaren von einem äusseren Durchmesser von 0,024 mm[2]) haben die genannten Autoren ein solches Verschwinden des Lumens beobachtet. Auch bei Arteriolen hat man ähnliche Beobachtungen gemacht; für Arterien von der Grösse der Circulusgefässe des Kaninchens wird aber wohl niemand eine so weitgehende Verengerung annehmen wollen.

Hiernach haben wir wohl schon einigen Grund für die Annahme, dass die vasomotorischen Widerstandsänderungen in der Strombahn der Carotis interna ganz vorwiegend das Gebiet der Arteriolen und Kapillaren betreffen. Ein thatsächlicher Beweis hierfür wird sich noch aus den nachfolgenden Untersuchungen ergeben (vergl. S. 223).

Beurteilen wir auf Grund der besprochenen Voraussetzungen die experimentellen Ergebnisse, die nach der Methode Hürthle's von ihm selbst[3]) und in übereinstimmender Weise von Biedl und Reiner[4]), von Hill und Macleod[5]), von Wiechowski[6]) und z. T. übereinstimmend von Cavazzani[7]) gewonnen wurden:

Experimentell festgestellt ist folgendes: Beim Kaninchen bleibt der Quotient $\frac{p}{c}$ zwar unverändert bei der Durchschneidung des Halssympathicus der Manometerseite, aber er wächst stets bei der Reizung, um nachher wieder zu seinem ursprünglichen Wert zurückzukehren (Hürthle, Cavazzani, Wiechowski). Dieselbe Reizwirkung zeigt sich auch beim Hunde, wenn man das Ganglion stellatum reizt (Hill und Macleod).

---

1) E. Steinach und R. H. Kahn, Echte Kontraktilität und motorische Innervation der Blutkapillaren. Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 105. 1903.

2) Diese stammten aus der Nickhaut des Frosches.

3) K. Hürthle l. c.

4) Biedl und Reiner l. c.

5) L. Hill and J. R. Macleod, A further inquiry into the supposed existence of cerebral vasomotor nervs. Journ. of Physiol. vol. 26 p. 394. 1900/1901.

6) W. Wiechowski, Über den Einfluss der Analgetika auf die intrakranielle Blutzirkulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48 S. 376. 1902.

7) E. Cavazzanj, Contribution à l'étude de la circulation cérébrale. Arch. Ital. de Biol. t. 19 p. 214. 1893.

Ferner wurde beim Kaninchen gefunden, dass bei Einwirkung von Chloroform, Amylnitrit (Hürthle), Kokaïn, Salicylsäure, Koffeïn u. s. w. (Wiechowski) und bei Erstickung (Hürthle, Wiechowski) der Quotient durch Abnahme von p sich vermindert. Und beim Hunde stellten Biedl und Reiner fest, dass Amylnitrit ebenfalls den Quotienten vermindert, während Nebennierenextrakt, wenn es den Gehirngefässen direkt zugeführt wird, eine Erhöhung von $\frac{p}{c}$ bewirkt. Endlich haben Biedl und Reiner nachgewiesen, dass beim Hunde der Quotient auch spontan sehr beträchtlichen Schwankungen unterliegt.

Aus allen diesen Thatsachen ist auf Grund der früher erörterten Voraussetzungen ganz allgemein zu schliessen, dass die Gehirngefässe die Fähigkeit besitzen, sich infolge der genannten Eingriffe aktiv zu erweitern und zu verengen. Bezüglich der spontanen Änderungen des Quotienten $\frac{p}{c}$ und der Wirkungen der genannten chemischen Agentien ist vorläufig nichts Näheres darüber auszusagen, in welcher Weise wohl die aktiven Widerstandsänderungen der Strombahnen der Gehirngefässe zustande kommen[1]) (Biedl und Reiner); dagegen lassen die Ergebnisse der Nervenreizung kaum eine andere Deutung zu, als dass der Sympathicus Vasokonstriktoren für die Gehirngefässe der gleichen Seite des Tieres führt, welche, ebenso wie andere Vasokonstriktoren, bei der Reizung eine Verengung der Strombahn der Gehirngefässe hervorrufen, und zwar vorwiegend im Gebiete der Arteriolen und Kapillaren.

Die dargelegten Anschauungen sind indessen nicht allgemein anerkannt, und man hat ihnen gegenüber verschiedene Schwierigkeiten geltend gemacht:

Zunächst passt in den Rahmen dieser Anschauungen sehr wenig die Thatsache, dass die Durchschneidung des Sympathicus beim

---

1) In einer soeben erschienenen Arbeit von T. G. Brodie (Contributions to the physiology of the lungs. Journ. of Physiol. vol. 30 p. 476. 1904) wird mitgeteilt, dass Adrenalin nur bei Vorhandensein von Vasokonstriktoren gefässverengend wirkt. Demnach würde die Thatsache, dass das Nebennierenextrakt die Gehirngefässe zur Zusammenziehung bringt (vergl. oben), auf die Existenz von Vasokonstriktoren des Gehirns schliessen lassen.

Kaninchen gar keinen Einfluss auf den Quotienten $\frac{p}{c}$ hat, während man doch nach Analogie der Wirkungsweise anderer Vasokonstriktoren eine Erweiterung der Strombahnen der zugehörigen Gehirnhälfte erwarten sollte. Auf diesen Umstand wird später nochmals zurückzukommen sein (vergl. S. 222 f.).

Ferner hat sich bei Anwendung der Hürthle'schen Methode eine Erscheinung gezeigt, die bis jetzt keine Erklärung gefunden hat. Es ist die von Hürthle und Wiechowski festgestellte Thatsache, dass bei der Reizung eines Halssympathicus des Kaninchens der Circulusdruck auf der gegenüberliegenden Seite unverändert bleibt. Dieser Sachverhalt kommt am einfachsten zum Ausdruck in einer von Wiechowski getroffenen Versuchsanordnung, wo an jeder Carotis interna des Tieres ein Manometer angebracht ist, so dass nun die Blutzufuhr zum Gehirn nur noch auf dem Wege der Artt. vertebrales stattfindet. Reizt man nämlich unter diesen Umständen abwechselnd den rechten und linken Halssympathicus, so zeigt stets nur das Manometer der gereizten Seite eine Druckerhöhung an. Für diese, vielleicht zunächst überraschende Erscheinung wird folgende Überlegung eine Erklärung geben können: Bekanntlich ist das Gefälle in den grösseren Arterien, zu denen auch die Artt. vertebrales und die Art. basilaris gehört, ein sehr geringes, so dass etwa bei einem Aortendruck (*a*) von 120 mm Hg der Druck an der Einmündungsstelle (*b*) der Art. basilaris in den Circulus Willisii wohl mindestens noch 115 mm Hg betragen dürfte (vergl. Fig. 1). Dagegen ist bei der gedachten Versuchsanordnung das Gefälle von dem letzteren Punkte bis zum Eintritt (*i*) der Carotis interna in den Circulus verhältnismässig gross, indem bei dem angegebenen Aortendruck der Druck in der Carotis interna durchschnittlich nur noch etwa 80 mm Hg gross ist[1]). Den Hauptgrund für diesen beträchtlichen Druckverlust stellen die von der Art. cerebri posterior abgehenden grossen Gefässe dar (die Art. cerebelli superior und posterior und die Art. profunda cerebri, welche in der schematischen Figur durch ein einziges Gefäss dargestellt sind), durch die der grösste Teil des Blutes der Art. cerebri posterior abfliesst (vergl. auch die vorhergehende Abhandlung). Es ist nun einleuchtend, dass unter diesen Umständen selbst die grösste

1) Siehe die Tabellen in der erwähnten Abhandlung von Hürthle in Pflüger's Arch. Bd. 44 S. 561. 1889.

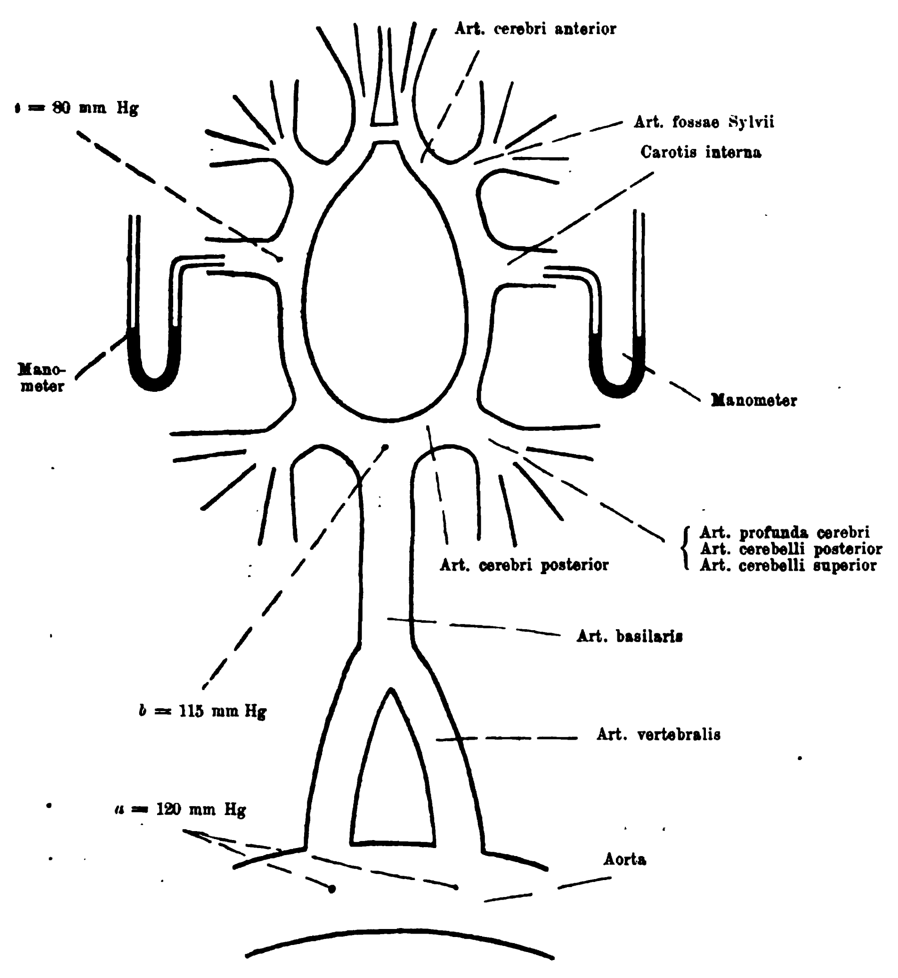


Fig. 1. Schema des Circulus arteriosus Willisii zur Demonstration des Gefälles bei der Versuchsanordnung von Wiechowski; vergl. auch Fig. 1 der vorhergehenden Abhandlung.

Druckerhöhung in einer Art. cerebri posterior den so schon vom Aortendruck wenig verschiedenen Druck in der Art. basilaris nur sehr wenig erhöhen wird; um so weniger ist eine derartige Wirkung von einer nur mässigen Abnahme des Gefälles der gedachten Strecke, wie sie bei der einseitigen Sympathicusreizung eintritt, zu erwarten; damit ist aber auch eine Änderung der Druckverhältnisse

1) Diese würde eintreten bei völligem Verschluss des Gefässes herzwärts vom Abgang seiner grossen Seitenäste.

in der anderen Circulushälfte ausgeschlossen, so dass die hierin gefundene Schwierigkeit als beseitigt angesehen werden darf.

Wir haben endlich noch auf einige Einwände einzugehen, die von Hill und Macleod (vergl. S. 200 Anm. 5) gegen die Deutung der nach der Hürthle'schen Methode erzielten Ergebnisse erhoben wurden; diese erweisen sich aber ohne weiteres als unhaltbar und sind von Wiechowski (vergl. S. 200 Anm. 6) überdies zum Teil experimentell widerlegt worden. Die englischen Autoren stützen ihren Widerspruch hauptsächlich darauf, dass sie — um ein typisches Beispiel zu nennen — bei Reizung des Ganglion stellatum beim Hunde gleichzeitig mit der Zunahme von p (Circulusdruck) eine Zunahme des plethysmographisch registrierten Gehirnvolums feststellten, während das Volum der vorderen Extremität abnahm. Sie geben für diesen Thatbestand folgende seltsame Erklärung: Da die Sympathicusreizung das Gehirnvolum vermehre, so könne diese nicht mit einer Zusammenziehung der Gehirngefässe verbunden sein; vielmehr werde die Steigerung des Circulusdruckes dadurch hervorgerufen, dass das in der abgebundenen Carotis externa enthaltene Blut infolge der Sympathicusreizung „ausgepresst und in den Circulus getrieben werde“, woraus sich dann auch die Volumzunahme des Gehirns ergebe. Der Weg, auf dem dieser Übertritt von Blut in den Circulus erfolge, wird nicht näher bezeichnet, doch sind hier wohl die Venen gemeint, wie z. B. die Jugularis interna, die ausser vom Gehirn auch aus dem Gebiet der Carotis externa ihr Blut bezieht. Eine derartige Erklärung aber dürfte selbst dann unzulässig sein, wenn wir für den vorliegenden Thatbestand zurzeit keine andere hätten. Denn die Blutmenge, welche die abgebundene Carotis externa selbst bei völliger Entleerung liefern könnte, ist doch viel zu gering, um in dem weiträumigen, vielverzweigten, dehnbaren Venenkomplex von Kopf, Hals, Wirbelkanal u. s. w. eine nennenswerte Drucksteigerung zu ermöglichen. Es müssten die paar Kubikmillimeter Blut aus der Carotis externa aber nicht nur in dem grossen Venengebiet, sondern ebenso gut wie im Circulus auch in den übrigen Arterien des Kopfes und endlich auch in der Aorta den Druck merklich in die Höhe treiben. Kurz, man kommt zu ganz sinnlosen Konsequenzen [1]).

1) Zu allem Überfluss hat Wiechowski (l. c. S. 389) noch durch einen Versuch das Trügerische der Vorstellung von Hill und Macleod nachgewiesen.

Es ist nicht einzusehen, warum Hill und Macleod nicht die Erhöhung des Aortendruckes, die in ihren Versuchen nie fehlte, zur Erklärung der Zunahme des Gehirnvolums heranziehen [1]). Und doch ist es längst bekannt, dass das Gehirnvolum mit dem Aortendruck steigt und fällt [2]). Es sei nur auf die Kurven von Knoll verwiesen, die darthun, dass die Blutfüllung und damit das Volum des Gehirns und Rückenmarks nicht nur in ausgeprägter Weise den pulsatorischen Blutdruckschwankungen folgt, sondern auch dem Steigen und Sinken des Mitteldruckes [3]). Daher besteht keinerlei Schwierigkeit, die gleichzeitig mit der Drucksteigerung im Circulus stattfindende Volumzunahme des Gehirns auf den ebenfalls zur selben Zeit erhöhten Aortendruck zurückzuführen. Diese Deutung giebt nun freilich noch zu einigen Fragen Anlass, die einer Beantwortung bedürfen: Zunächst ist es auffallend, dass trotz der aus der Vasokonstriktion zu folgernden Volumabnahme einer Gehirnhälfte bei einseitiger Sympathicusreizung dennoch für das ganze Gehirn eine Volumzunahme möglich wird. Dies erscheint indessen verständlich, wenn man beachtet, dass der durch den erhöhten Aortendruck bewirkten Schwellung nicht nur die andere Hirnhälfte, sondern auch das ganze Rückenmark unterliegt, so dass immer noch eine Inhaltsvermehrung des gesamten Zerebrospinalkanales resultieren kann.

Ferner sei darauf hingewiesen, dass die Versuche der englischen Autoren nicht etwa gestatten, die Drucksteigerung in der Aorta auch für diejenige im Circulus verantwortlich zu machen; denn in den meisten ihrer Fälle nimmt der Circulusdruck mindestens absolut um ebenso viel zu wie der Aortendruck, während er nur

---

Er fand, dass bei einem Kaninchen eine plötzliche ausgiebige Injektion von 1 ccm 0,6%iger Kochsalzlösung in die Carotis externa derselben Seite, auf der mittels der Carotis interna der Circulusdruck gemessen wurde, keine Steigerung des letzteren zur Folge hatte.

1) Ich habe in ihrer Arbeit keinen Hinweis auf eine derartige Erklärungsmöglichkeit gefunden.

2) Ph. Knoll, Über die Druckschwankungen in der Zerebrospinalflüssigkeit und den Wechsel in der Blutfülle des zentralen Nervensystems. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. Bd. 93. Wien 1886.

3) Übrigens zeigen auch die meisten Gehirnvolumkurven von Hill und Macleod diese den pulsatorischen Schwankungen und den Mitteldruck-Änderungen entsprechenden Wellen ganz deutlich.

einfach proportional dem letzteren wachsen könnte (so dass $\frac{p}{c}$ unverändert bliebe)[1]), wenn seine Zunahme nur durch die des Aortendruckes bedingt wäre.

Ebenso wenig endlich ist es zulässig, wenn Hill und Macleod eine Steigerung des Venendruckes im Schädelgebiet als Ursache für die Zunahme des Circulusdruckes ansprechen; wenn dies nämlich wirklich zuträfe — was auch aus anderen Gründen (vergl. S. 204) abzulehnen ist — so müsste der arterielle Blutdruck im ganzen Kopf- und Halsgebiet in dem gleichen Verhältnis anwachsen wie der Circulusdruck und nicht, wie es wirklich ist, dort in erheblich geringerem Masse. Übrigens haben selbst beträchtliche Stauungen im Venensystem des Kopfes, wie sie Wiechowski (l. c. S. 378 f.) durch Abklemmung beider Jugularvenen des Kaninchens erzielt hat, keinen Einfluss auf das Verhältnis des Circulusdruckes zum Aortendruck.

Demnach kann keiner der Einwände von Hill und Macleod als stichhaltig angesehen werden.

Gegenüber dem völlig ablehnenden Verhalten der englischen Autoren lässt Cavazzani (vgl. S. 200 Anm. 7) zwar die Existenz von Gehirnvasomotoren gelten, aber er denkt sich ihre Wirkungsweise ganz anders als Hürthle, wozu er zum Teil durch abweichende Versuchsergebnisse veranlasst wurde. Er giebt nämlich im Gegensatz zu Hürthle an, dass bei Reizung des Sympathicus auf der normalen (nicht Manometer-)Seite eine Abnahme des Circulusdruckes erfolge; dies scheint aber ein Irrtum zu sein, denn Wiechowski hat diese Versuche nachgeprüft und im Gegensatz zu Cavazzani die Ergebnisse Hürthle's, dass unter den genannten Umständen im allgemeinen keine Änderung des Circulusdruckes eintrete, völlig bestätigt gefunden. Somit ist den Überlegungen Cavazzani's die wichtigste Grundlage entzogen.

Diese Überlegungen lauten so, dass durch Reizung des Sympathicus der normalen Seite in den Arterien des Circulus selbst eine Verengung bewirkt werde, welche die angebliche Senkung des Circulusdruckes verursache; dagegen erfolge bei der Reizung auf der Manometerseite eine Erweiterung der Circulusgefässe, da hier durch die Unterbrechung der Carotis eine relative Anämie ob-

1) Vergl. oben S. 198 f.

walte, die bei der Reizung besonders die im Sympathicus vorhandenen Vasodilatatoren zur Geltung kommen lasse.

Diese letztere Hypothese von Cavazzani lässt sich durch keine Thatsache stützen und macht zwei unwahrscheinliche Voraussetzungen: nämlich die Annahme, dass die Sympathicusreizung beim Kaninchen eine sonst nicht bekannte vasodilatatorische Wirkung habe, und dass diese vorwiegend an den grösseren Arterien der Gehirnstrombahn zur Geltung käme[1]). Gleichwohl gestattet das bisher Mitgeteilte nicht, die Hypothese Cavazzani's endgültig zu widerlegen[2]).

Fassen wir alle nach der Hürthle'schen Methode gewonnenen Ergebnisse zusammen, so können wir kaum einen anderen als den oben (S. 201) dargelegten, von Hürthle und Wiechowski vertretenen Standpunkt einnehmen; doch müssen wir uns dabei der vorläufig noch unerklärten Unwirksamkeit der Sympathicusdurchschneidung (vgl. S. 200 f.) bewusst bleiben, sowie der freilich recht fern liegenden von Cavazzani verfochtenen Erklärungsmöglichkeiten.

Eine weitere Methode, deren Ergebnisse für die Lösung unseres Problems ins Gewicht fallen, ist die Untersuchung der Strömungsgeschwindigkeit in den Gehirngefässen, bestimmt durch die aus einer Gehirnvene ausfliessende Blutmenge (Methode 5). Nach dieser Methode, die unter anderen bei Biedl und Reiner (vgl. S. 196) ausführlich behandelt ist, haben die ebengenannten Autoren festgestellt, dass Amylnitrit beim Hunde ceteris paribus die Strömungsgeschwindigkeit vermehrt, während Nebennierenextrakt dieselbe vermindert. Analoge Ergebnisse haben auch F. Pick[3]) und Wiechowski (l. c.) erzielt. Aus diesen Thatsachen geht hervor, dass die Gehirngefässe sich aktiv, unabhängig vom allgemeinen Blutdruck, verengen und erweitern können. Wir haben hierin

1) Würde nämlich die angebliche vasomotorische Erweiterung bei der Sympathicusreizung die Arteriolen und Kapillaren verhältnismässig mehr betreffen als die Circulusgefässe selbst, so müsste der Circulusdruck vielmehr sinken, statt, wie in Wirklichkeit, anzusteigen.

2) Auch ein in dieser Absicht unternommener Versuch von Wiechowski (l. c. S. 390 f.) dürfte hierzu kaum ausreichend sein, wenn auch sein Ergebnis gegen Cavazzani spricht.

3) F. Pick, Über die Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 S. 399. 1899.

also eine Bestätigung des nach der Hürthle'schen Methode gewonnenen allgemeinsten Ergebnisses (vgl. S. 201).

Von den Ergebnissen der übrigen physiologischen Methoden kommen hauptsächlich noch solche von Methode 1 und 3 in Betracht[1]). Biedl und Reiner (l. c.) gelangen durch deren Anwendung bei Versuchen am Hunde zu Resultaten, die mit den nach Methode 5 und 6 erhaltenen völlig übereinstimmen.

Gegenüber diesen Ergebnissen der physiologischen Methoden, die im wesentlichen in einhelliger Weise teils allgemein für die Fähigkeit aktiver Lumenänderungen der Gehirngefässe, teils im besonderen für die Existenz von Vasokonstriktoren derselben sprechen, haben wir endlich der vorwiegend gegenteiligen Resultate der histologischen Bearbeitung unseres Problems zu gedenken. Nachdem von einigen Autoren positive Angaben über das Vorhandensein von Nervenelementen in den Blutgefässen des Gehirns gemacht worden waren, hat in neuerer Zeit Rohnstein[2]) in einer nach den besten Methoden ausgeführten Untersuchung der Hirngefässe keinerlei Nervenelemente in ihnen feststellen können. Da er aber auf eine beträchtliche Menge möglicher Täuschungen hinweist, so ist wohl gegenüber den positiven Angaben einiger anderer Forscher eine gewisse Zurückhaltung geboten. Das dürfte auch für die neuesten positiven Befunde von Hunter[3]) gelten, der zudem die Gebilde, die er für Gefässnerven hält, nur in der grauen und niemals in der weissen Substanz des Gehirns nachzuweisen vermochte.

Wägen wir die sämtlichen Gründe, die für und wider die Existenz von Gehirnvasomotoren sprechen, gegeneinander ab, so müssen wir entschieden den ersteren ein bedeutendes Übergewicht zuerkennen. Gleichwohl schien eine weitere Begründung dieses Standpunktes wünschenswert, vor allem im Hinblick auf die negativen histologischen Befunde Rohnstein's, ferner die Wirkungslosigkeit der Sympathicusdurchschneidung und endlich

1) Einiger Ergebnisse der Methode 2 ist bereits beiläufig auf S. 204 f. Erwähnung geschehen.

2) R. Rohnstein, Zur Frage nach dem Vorhandensein von Nerven an den Blutgefässen der grossen Nervenzentren. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 55 S. 576. 1900.

3) W. Hunter, On the presence of nerve-fibres in the cerebral vessels. Journ. of Physiol. vol. 26 p. 465. 1900/1901.

die — wenn auch wenig ins Gewicht fallenden — Anschauungen Cavazzani's (vgl. S. 206 f.). Ich habe es daher auf Anregung von Professor Hürthle unternommen, mittels der Stromuhrmethode das vorliegende Problem zu bearbeiten.

II. Eigene Untersuchungen.

a) Versuchsplan.

Die vorliegende Untersuchung geht von der folgenden Frage aus: Lässt sich aus der Messung des Stromvolums der Carotis interna eine Entscheidung darüber gewinnen, ob der Halssympathicus des Kaninchens, der im allgemeinen die Vasokonstriktoren für die Kopfgefässe führt, auch solche für die gleichseitige Carotis interna und ihre Ausbreitung im Gehirn enthält? Zutreffenden Falles war zu erwarten, dass seine Durchschneidung bei unverändertem Blutdruck eine Erweiterung der Strombahn, also Abnahme des äusseren Widerstandes und damit Zunahme des Stromvolums bewirke, während die Reizung, ebenfalls bei gleichbleibendem Blutdruck, den umgekehrten Erfolg haben musste.

Im Hinblick auf die Anschauungen von R. Geigel[1]) erscheint es wünschenswert, diese Überlegungen gegen einen etwaigen Angriff zu schützen. Geigel vertritt nämlich sehr nachhaltig die Ansicht, dass durch eine Verengung der Arterien des Gehirns der Gesamtwiderstand ihrer Strombahn herabgesetzt werde und dadurch eine bessere Durchflutung, also eine Vergrösserung des Stromvolums zustande komme. Schon vor längerer Zeit hat Geigel diese von den allgemeinen Anschauungen über die Beziehungen zwischen Gefässquerschnitt und Stromvolum stark abweichende Meinung ausgesprochen[2]), die er auf die eigenartigen Bedingungen gründet, denen der Blutstrom in der Schädelkapsel unterliege. Indessen hat schon damals Hürthle in einem kritischen Referat[3]) darauf hingewiesen, dass die wesentlichste Voraus-

---

1) R. Geigel, Ein hydrodynamisches Problem in seiner Anwendung auf den Gehirnkreislauf. Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1903.

2) R. Geigel, Die Zirkulation im Gehirn und ihre Störungen. Virchow's Arch. Bd. 119 S. 93. 1890.

3) Zentralblatt f. Physiologie Bd. 4 S. 86. 1891.

setzung für die Zulässigkeit der Geigel'schen Deduktionen nicht verwirklicht ist: Es ist keineswegs berechtigt, das Volum der Gesamtstrombahn der Gehirngefässe als konstant anzusehen, da nachweislich die Menge der Zerebrospinalflüssigkeit der Schädelkapsel beträchtlichen Schwankungen unterliegen kann. Einerseits nämlich vermag die Zerebrospinalflüssigkeit durch Resorption und Neubildung in ihrer Gesamtmenge sehr rasch zu wechseln; andererseits schliesst die einheitliche Schädel-Rückgratkapsel durchaus nicht einen völlig starrwandigen, unveränderlichen Raum ein, wie u. a. Knoll[1]) ausführlich dargelegt hat. Er weist auf die dünnwandigen Venenplexus des Wirbelkanals hin, die bei lokaler Druckerhöhung im Zerebrospinalraum wohl leicht Platz schaffen werden, und ganz besonders betont er, „dass der Zerebrospinalflüssigkeit, wie Key und Retzius nachgewiesen haben und Quincke bestätigte, in den Scheiden der Hirnrückenmarksnerven zahlreiche Abflusswege offen stehen, die beim Anwachsen der Blutfülle innerhalb der Schädel-Rückgratkapsel einen Spannungsausgleich durch Abströmen der Zerebrospinalflüssigkeit leicht möglich machen“ (l. c. S. 223 f.). Ein weiteres Eingehen auf diese Frage ist hier nicht am Platze; es sei daher bezüglich des Näheren auf die Abhandlung von Knoll verwiesen[2]). Jedenfalls ist es unzweifelhaft, dass die wichtigste Voraussetzung der Hypothese von Geigel hinfällig ist.

Ferner zeigen sich aber auch bei der Untersuchung der Blutströmung in der Carotis interna Thatsachen, welche direkt gegen die Geigel'sche Hypothese sprechen. Meine Versuche (vgl. auch die Stromvolumkurven der vorhergehenden Abhandlung) zeigen, dass gleichzeitig mit der pulsatorischen Druckerhöhung in der Carotis interna auch ihr Stromvolum zunimmt, in derselben Weise wie bei anderen Strombahnen (vgl. die Stromvolumkurven von Tschuewsky, Pflüger's Archiv Bd. 97 S. 263. 1903). Wäre die Hypothese von Geigel zutreffend, so müssten vielmehr bei jeder pulsatorischen Drucksteigerung infolge der Volumzunahme der grösseren Arterienäste der Carotis interna die zugehörigen

1) Ph. Knoll, Über die Druckschwankungen in der Zerebrospinalflüssigkeit und den Wechsel in der Blutfülle des zentralen Nervensystems. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. zu Wien Bd. 93 Abt. III. 1886.

2) Diese Anschauungen sind so allgemein anerkannt, dass sie auch in die Lehrbücher der Physiologie Aufnahme gefunden haben.

Kapillaren verengt werden. Jede dieser beiden Änderungen aber müsste nach Geigel den Gesamtwiderstand der Strombahn der Carotis interna vermehren, und es müsste dann doch wohl ihre pulsatorische Stromvolumzunahme merklich kleiner sein als bei anderen Strombahnen. Da dies keineswegs der Fall ist, wie ein Vergleich der pulsatorischen Stromvolumschwankungen der Carotis interna mit denen der Carotis communis zeigt (vgl. die vorhergehende Abhandlung Fig. 4, S. 187), so können auch die in der Geigel'schen Hypothese enthaltenen Voraussetzungen nicht richtig sein.

Demnach dürfte gegen die von mir gemachten Voraussetzungen nichts einzuwenden sein. Von ihnen ausgehend wurde beim Kaninchen das Stromvolum der Carotis interna unter folgenden vier Bedingungen festgestellt: bei unversehrtem Halssympathicus, nach seiner Durchschneidung, während der Reizung und nach derselben. Auf die letzte Phase eines solchen Versuches wurde besonderer Wert gelegt, da im Gegensatz zu anderweitigen[1]) Widerstandszunahmen in der Strombahn die vasokonstriktorische dadurch ausgezeichnet ist, dass sie bald nach Beendigung der Reizung wieder nachlässt. Die Stromvolumina wurden stets für einen Blutdruck von 100 mm Hg berechnet[2]), da es darauf ankam, nachzusehen, ob unter den verschiedenen Bedingungen vom Blutdruck unabhängige Änderungen des Stromvolums auftreten.

b) Ausführung der Versuche.

Zu den Versuchen wurden dieselben Tiere benutzt wie zu denjenigen der vorhergehenden Abhandlung. Daher waren auch, mit Ausnahme der für den vorliegenden besonderen Zweck erforderlichen Massnahmen, die Versuchsanordnungen dieselben. Hierüber sind also nur noch einige Ergänzungen hinzuzufügen.

Zunächst sei hervorgehoben, dass alle Manipulationen in dem kleinen, durch die Stromuhr beengten Operationsfeld thunlichst ohne Erschütterung vorzunehmen waren, um bei den relativ geringen Ordinatenänderungen der Stromuhrkurven störende Entstellungen zu vermeiden. Ferner war es notwendig, die einzelnen Eingriffe möglichst rasch nacheinander auszuführen, wegen der nach einiger

1) Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 178 ff.

2) Vergl. hierzu die vorhergehende Abhandlung S. 183 f.

Zeit spontan eintretenden Abnahme des Stromvolums[1]) infolge beginnender Gerinnung des Blutes. Endlich wurde die Warmhaltung des Blutes in der Stromuhr sorgfältig beobachtet und auch die Abkühlung des ganzen Tieres durch entsprechende Bedeckung nach Kräften eingeschränkt[2]).

Bei dem ersten der mitgeteilten Versuche (V) habe ich den Halssympathicus, um ihn möglichst vor Schädigungen zu bewahren[3]), mit dem Nervus depressor zusammen präpariert, später aber stets von letzterem isoliert[4]). Seine Durchschneidung geschah anfangs nach kurz vorhergehender Abbindung; da jedoch die letztere eine Reizung der Vasomotoren zu bewirken schien, so wurde bei späteren Versuchen die Durchschneidung des Nerven ohne vorherige Abbindung ausgeführt und diese, ausser im Versuch XIV, erst kurz vor der Reizung vorgenommen. Einige Male war der Nerv schon vor Beginn des Versuches durchschnitten und mit einem Faden umschnürt worden, damit, im Hinblick auf Störungen durch die beginnende Gerinnung (siehe oben), die Reizung schon im Anfang des Versuches bewerkstelligt werden konnte.

Die Reizung geschah mittels Handelektroden und mit tetanisierenden Induktionsströmen von einer auf der Zunge gut fühlbaren Intensität. Bei Versuch XIV waren die Elektroden an einem Stativ befestigt, so dass der Nerv schon vor der Reizung über dieselben gelegt werden konnte. In den primären Kreis der Reizvorrichtung war ein Elektromagnet eingeschaltet, der die Dauer der Reizung markierte.

Für die Auswertung der Kurven ist es besonders wichtig, dass man die Abschnitte der Stromuhrkurven richtig wählt, durch deren Vergleichung die Abhängigkeit der Stromvolumina von den verschiedenen experimentellen Eingriffen ermittelt werden sollte. Diese Abschnitte wurden in der Regel möglichst nahe zusammenliegend ausgesucht, einerseits wegen der erwähnten, auch ohne Eingriff er-

1) Bezüglich des Näheren hierüber siehe die vorhergehende Abhandlung.

2) Wiechowski meint, dass durch Abkühlung der Tiere eine Widerstandserhöhung in den intracraniellen Gefässen zustande käme, l. c. 380 f.

3) Nach Tschuewsky (Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 280. 1903) hat schon das Freilegen eines Nerven eine Erregung seiner Vasomotoren zur Folge.

4) Bei jedem Versuche wurde das Vorhandensein der Pupillenreaktion infolge der Sympathicusreizung konstatiert.

folgenden Abnahme des Stromvolums, andererseits wegen der gelegentlich vorkommenden spontanen periodischen Schwankungen desselben. Wo nicht absichtlich, um z. B. eine lange Nachwirkung der Nervenreizung zu übergehen, Zwischenräume zwischen zwei ausgemessenen Kurvenabschnitten gelassen wurden, da waren diese meist durch die Umschaltung der Stromuhr bedingt.

c) Versuchsergebnisse.

Im folgenden sind zunächst die in den einzelnen Versuchen thatsächlich ermittelten Grössen zusammengestellt und die erforderlichen Angaben über die ausgeführten experimentellen Eingriffe gemacht. Zur Vervollständigung dieser Versuchsprotokolle sei bemerkt, dass jeder einzelne Versuch die Fortsetzung des mit der gleichen Nummer versehenen Versuches der vorhergehenden Abhandlung darstellt, wo weitere die Versuchstiere betreffende Angaben zu finden sind. In den folgenden Versuchsprotokollen bedeuten:

N und N_1 Zeitabschnitte vor den Eingriffen;

D, D_1 und D_2 Zeitabschnitte nach der Durchschneidung des Halssympathicus;

R die Zeit während der Reizung; da, wo zwei Zahlen übereinander stehen, bedeutet die erste den Anfang, die zweite den Endteil der Reizzeit;

P, P_1 und P_2 Zeitabschnitte nach der Reizung.

Ferner ist bezüglich der Zeitangaben für die einzelnen Abschnitte der Stromvolumkurven zu bemerken: Die eingeklammerte Zahl, die über dem ersten Glied der betreffenden Reihe steht, bedeutet die seit der Abbindung der Carotis externa (vergl. S. 181 der vorhergeh. Abhandl.) verflossene Zeit in Sekunden. Die übrigen zwischen je zwei Gliedern der Reihe stehenden eingeklammerten Zahlen geben das Intervall in Sekunden an, das zwischen den betreffenden beiden Bestimmungen liegt. Wo keine solche Zahl eingeschaltet ist, da folgen die den Messungen zu Grunde gelegten Kurvenabschnitte unmittelbar aufeinander.

Versuch V. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 189.)

Halssympathicus kurz vor der Durchschneidung mit einem Faden umschnürt.

	Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sek.	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
		(20)		
N	0,76	20,7	85,7	0,0367
		(41)		
D	0,40	16,6	81,0	0,0241
		(2)		
R	0,085	14,7	72,7	0,0058
		(28)		
P	0,30	45,3	89,8	0,0067
P_1	0,18	34,2	87,0	0,0053

Versuch VII b. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 189.)

Stromuhr zum zweiten Male eingeführt. Sympathicus schon vorher an Faden gebunden und durchschnitten.

	Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sek.	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
		(1)		
D_1	0,10	15,85	102,7	0,0063
D_2	0,11	19,4	105,2	0,0057
R	0,02	16	106,1	0,0013
		(2)		
P	0,075	15,65	96,8	0,0048

Versuch VIII. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 190.)

Erst nach der Durchschneidung, kurz vor der Reizung, die um den Nerven gelegte Fadenschlinge zugezogen.

	Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sek.	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
		(11)		
N	0,97	17,8	97,9	0,0545
		(6)		
D	0,60	18,5	97,2	0,0324
		(38)		
D_1	0,36	21,5	98,6	0,0167
		(7)		
R	0,20	21,75	101,2	0,0092
		(24)		
P	0,15	20	98,5	0,0075

Versuch IX. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 190.)

Infolge der Verlagerung einer Stromuhrkanüle nahm das Stromvolum erheblich ab und behielt auch nachher einen viel geringeren Wert als zu Anfang. Daher konnte die Reizung des schon früher durchschnittenen und angebundenen Sympathicus erst ziemlich spät ausgeführt werden.

	Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sek.	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
		(62)		
D	0,14	10,35	117,6	0,0135
R	0,03	6,17	120,6	0,0049
P	0,05	9,0	122,7	0,0056
		(6)		
P_1	0,10	18,8	122,7	0,0053
P_2	0,13	18,6	119,6	0,0070

Versuch X. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 190.)

Sympathicus schon vor Einführung der Stromuhr an Faden gebunden und durchschnitten.

	Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sek.	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
		(2)		
D	0,85	15,8	84,2	0,0538
R	0,685	16,7	83,0	0,0410
P	0,525	14,05	85,9	0,0374
		(8)		
P_1	0,55	10,5	87,1	0,0524

Versuch XI. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 191.)

Nur Durchschneidung des Sympathicus.

	Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sekunden	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
		(2)		
N	0,20	8,2	96,7	0,0244
		(10)		
N_1	0,20	5,4	97,4	0,0370
		(1)		
D	0,34	9,1	101,2	0,0374

Versuch XII a—d. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 191.)

Infolge eines Blutverlustes abnorm niedriger Blutdruck. Sympathicus schon vor Einführung der Stromuhr mit Faden umschnürt und durchschnitten. Reizung viermal (a, b, c, d) ausgeführt.

			Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sekunden	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
				(14)		
a)	*D*		0,73	9,25	50,1	0,0789
	R	{	0,26	3,62	52,3	0,0718
			0,12	2,78	53,4	0,0432
	P		0,15	3,12	54,5	0,0481
	P_1		0,22	4,23	53,2	0,0520
	P_2		0,66	10,2	55,4	0,0647
b)	*R*		0,47	9,4	55,8	0,0500
	P		0,60	13,35	53,3	0,0449
	P_1		0,32	8,45	50,1	0,0379
c)	*R*		0,35	9,85	53,4	0,0355
				(25)		
	P		0,73	12,8	52,5	0,0570
d)	*R*		0,47	15,1	52,0	0,0311

Versuch XIV a—d. (Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 192 und Fig. 2.)

Sympathicus schon vor der Reizung über die an einem Stativ befestigten Reizelektroden gelegt. So erst durchschnitten, dann, ohne angebunden zu werden, viermal nacheinander gereizt (a, b, c, d).

			Gemessenes Stromvolum in ccm	Zugehörige Zeit in Sekunden	Mittlerer Blutdruck während dieser Zeit in mm Hg	Berechnetes Sekundenvolum
				(11)		
a)	*N*		1,25	10,8	103,8	0,1157
	D		0,87	7,9	105,1	0,1101
	R	{	0,18	1,7	102,3	0,1059
			0,18	2,75	105,6	0,0645
				(1)		
	P		0,45	10,89	101,7	0,0413
	P_1		0,73	14,0	100,6	0,0521
b)	*R*		0,30	7,62	100,1	0,0394
	P		0,345	9,78	99,4	0,0353
				(20)		
	P_1		0,465	9,3	98,1	0,0500
c)	*R*		0,30	9,8	97,4	0,0306
				(5)		
	P		0,29	10,35	98,5	0,0280
				(12)		
	P_1		0,36	10,95	92,0	0,0329
d)	*R*		0,205	9,85	97,3	0,0208
	P		0,165	9,4	92,8	0,0176
				(23)		
	P_1		0,215	12,88	77,7	0,0167

Tabelle I.

Sekundenvolum in ccm bei 100 mm Hg	Vers. V	Vers. VII b	Vers. VIII	Vers. IX	Vers. X	Vers. XI	Vers. XII a	Vers. XII b	Vers. XII c	Vers. XII d	Vers. XIV a	Vers. XIV b	Vers. XIV c	Vers. XIV d
N	(20″) 0,0428	—	(11) 0,0557	—	—	(2″) 0,0252	—	—	—	—	(11″) 0,1115	—	—	—
N_1	—	—	—	—	—	(10″) 0,0380	—	—	—	—	—	—	—	—
D	(41″) 0,0298	—	(6″) 0,0333	—	—	(1″) 0,0369	—	—	—	—	0,1047	—	—	—
D_1	—	(1″) 0,0062	(38″) 0,0169	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D_2	—	0,0054	—	(62″) 0,0115	(2″) 0,0639	—	(14″) 0,1574	0,1169	0,0755	0,1086	—	0,0518	0,0510	0,0357
R	(2″) 0,0080	0,0012	(7″) 0,0091	0,0040	0,0495	—	0,1375 0,0809	0,0896	0,0666	0,0599	0,1035 0,0620	0,0400	0,0314	0,0214
P	(28″) 0,0075	(2″) 0,0050	(24″) 0,0076	0,0045	0,0435	—	0,0882	0,0844	(25″) 0,1086	—	(1″) 0,0404	0,0355	(5″) 0,0285	0,0189
P_1	0,0061	—	—	(6″) 0,0058	(8″) 0,0602	—	0,0978	0,0755	—	—	0,0518	(20″) 0,0510	(12″) 0,0357	(23″) 0,0215
P_2	—	—	—	0,0058	—	—	0,1169	—	—	—	—	—	—	—

Die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche sind in der vorhergehenden Tabelle I zusammengestellt. In dieser bedeuten die Bezeichnungen *N*, N_1, *D* u. s. w. dasselbe wie in den Versuchsprotokollen (vergl. S. 213); und das Gleiche gilt für die eingeklammerten Zahlen. Die anderen Zahlen der Tabelle geben die Sekundenvolumina der Carotis interna unter den verschiedenen Bedingungen an; sie sind durch Umrechnung auf einen Blutdruck von 100 mm Hg miteinander vergleichbar gemacht worden. Überall da, wo keine eingeklammerte Zahl zwischen zwei Gliedern einer Vertikalreihe steht, entsprechen die letzteren unmittelbar aufeinanderfolgenden Abschnitten der Stromvolumkurve, gleichgültig, ob freie Felder der Tabelle dazwischen liegen oder nicht. Von den beiden Zahlen, die in Versuch XII a und XIV a für *R* angegeben sind, bezeichnet die obere das Stromvolum im Anfang der Reizung, die untere dasjenige ihres Endteiles.

Was die Hauptergebnisse der mitgeteilten Versuche anbetrifft, so finden wir, dass die Durchschneidung des Halssympathicus das Stromvolum der Carotis interna nicht verändert, während die Reizung dieses Nerven stets eine Verminderung des Stromvolums ohne gleichzeitige Abnahme des Blutdruckes zur Folge hat (vergl. Fig. 2).

Eine Erörterung der ersteren Thatsache sei auf später (S. 222) verschoben und zunächst auf das zweite Hauptergebnis etwas näher eingegangen. Hier ist hervorzuheben, dass die Abnahme des Stromvolums bei der Reizung des Sympathicus stets derart war, dass diese nur als unmittelbare Wirkung der Nervenreizung angesehen werden kann. Wir finden ja auch sonst Verminderungen des Stromvolums: einerseits spontane, neben denen auch gelegentliche Vermehrungen desselben vorkommen, andererseits solche, die den respiratorischen Schwankungen des Blutdruckes parallel gehen, und endlich die durch die beginnende Gerinnung des Blutes in der Stromuhr bedingten Verlangsamungen der Strömung[1]). Von allen diesen Stromvolumverminderungen unterscheidet sich die durch Sympathicusreizung bewirkte in den bestgelungenen Versuchen in mehrfach charakteristischer Weise:

Hier sehen wir zunächst eine an die Reizung anschliessende stetig wachsende Verminderung des Stromvolums, die nach wenigen

---

1) Vergl. die vorhergehende Abhandlung S. 179 f.

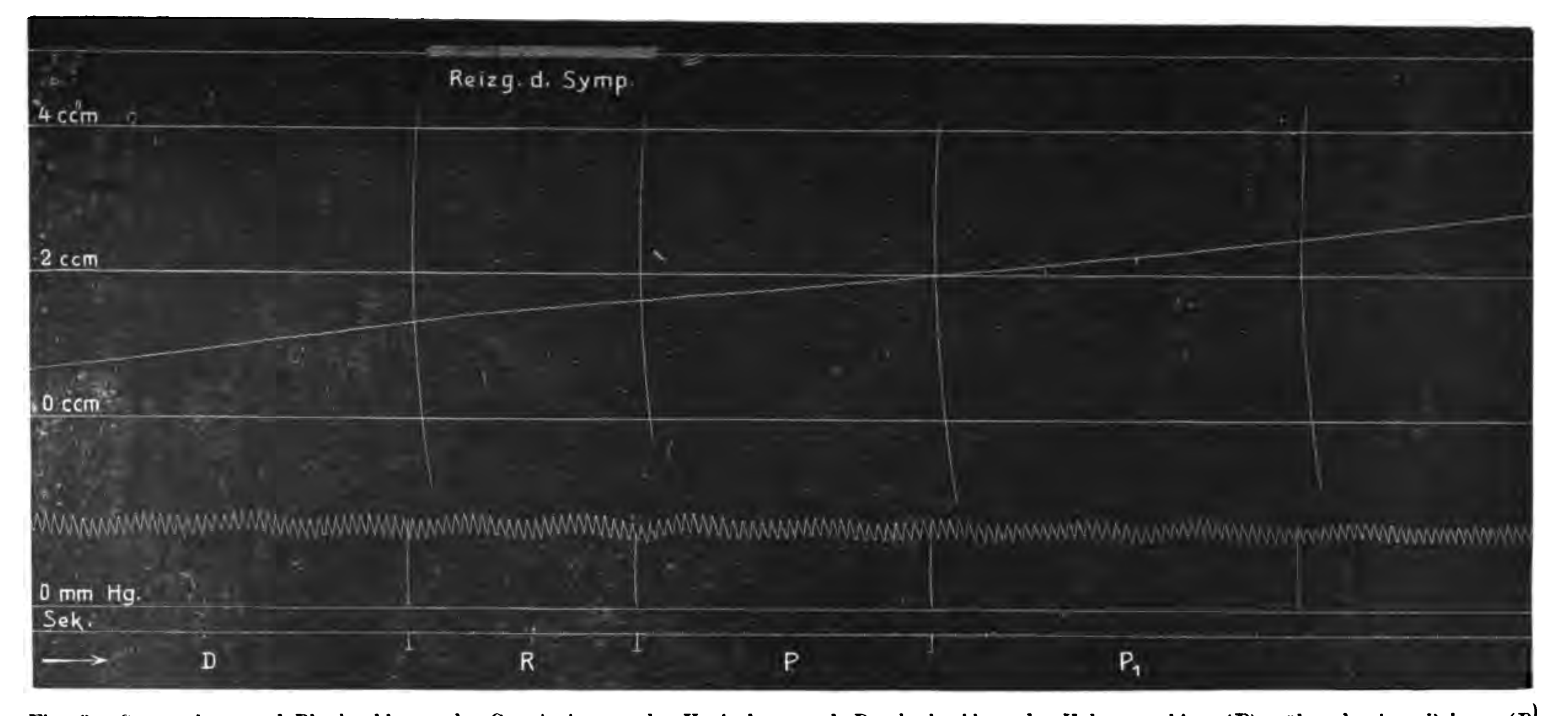


Fig. 2. Stromvolum- und Blutdruckkurve der Carotis interna des Kaninchens nach Durchschneidung des Halssympathicus (*D*), während seiner Reizung (*R*) und nach derselben (*P* P_1). Vergl. Versuch XIV b, S. 216.

Sekunden zu einer derartigen Verlangsamung der Strömung führt, wie sie ohne Reizung nur nach längerem Zeitraum beobachtet wird. In Versuch XIVa z. B. beträgt die durch die Nervenreizung erzielte maximale Abnahme des Sekundenvolums 61,4 % des unmittelbar vor der Reizung bestimmten Stromvolums, und dieser Wert ist bereits vier Sekunden nach Beginn der Reizung erreicht[1]. Diese Minimalwerte des Stromvolums zeigen sich stets erst einige Sekunden nach Beginn der Reizung und treten daher, wenn die letztere verhältnismässig kurze Zeit dauert, erst nach Schluss derselben ein; daher finden wir einige Male das Minimum des Stromvolums nicht unter *R*, sondern erst bei *P* (vergl. z. B. Versuch XIVa).

Ferner ist es charakteristisch für die durch Nervenreizung bewirkte Abnahme des Stromvolums, dass sie im allgemeinen wieder zurückgeht. Diese Wiederzunahme des Stromvolums beginnt bei mittlerer Reizdauer schon wenige Sekunden nach der Erreichung seines Minimums und nimmt bis zum Eintritt des neuen Maximums einige Sekunden in Anspruch. Dieses Maximum steigt aber niemals wieder zu dem Werte an, der vor der Reizung vorhanden war. Der Grund hierfür liegt ohne Zweifel in der auch ohne Eingriff allmählich fortschreitenden Abnahme des Stromvolums (vergl. S. 218 Anm. 1); zudem wird diese jedenfalls durch die Reizung noch befördert, da, wie wir sahen, die spontan fortschreitende Verlangsamung der Stromuhrbewegung um so leichter eintritt, je geringer das Stromvolum der Arterie ist. Auf diesen Umstand ist es wohl zurückzuführen, dass in einigen Versuchen das Stromvolum nach Ablauf der Reizung überhaupt nicht wieder zunahm. Das war besonders in den ersten Versuchen der Fall, bei denen noch nicht so sehr auf Raschheit der Ausführung gesehen wurde, da mir die durch die beginnende Gerinnung entstehenden Störungen noch nicht bekannt waren. Daher sind im allgemeinen die Erfolge der Nervenreizung und ihres Nachlassens um so prägnanter, je näher die Reizung dem Beginn des Versuches gelegt wird. Vornehmlich wohl aus demselben Grunde werden auch bei Wiederholung der Reize ihre

1) Um eine solche Differenz bei den ohne experimentellen Eingriff erfolgenden Verminderungen des Stromvolums zu finden, müssen wir sonst viel mehr als das Zehnfache an Zeit verstreichen lassen; das zeigt z. B. Versuch XIII der vorigen Abhandlung (Tabelle I), wo hierfür ein Zeitraum von mindestens 80 Sekunden erforderlich ist. — Von der durchschnittlichen Grösse der vasomotorischen Verminderung des Stromvolums der Carotis interna wird weiter unten die Rede sein.

Wirkungen immer schwächer. Folgen ausserdem die Reizperioden zu rasch nacheinander, so reicht einerseits das Intervall nicht aus, um inzwischen eine Wiederzunahme des Stromvolums eintreten zu lassen; andererseits wird die durch die nächste Reizung erzielte Verminderung des letzteren jetzt nicht mehr erheblich sein können, da dasselbe sowieso noch seinem Minimalwert nahe ist.

Die durchschnittliche Grösse der durch die Nervenreizung bewirkten Abnahme des Stromvolums der Carotis interna beträgt etwa 58,3 % des anfänglichen Wertes. Bei dieser Berechnung ist die Voraussetzung gemacht, dass bei einer ganz im Beginn der Versuche ausgeführten Reizung der Wert N wahrscheinlich auch sogleich stets auf R oder P gesunken wäre; daher wurde überall die Differenz von N und R, und nicht etwa statt N ein späterer, dicht vor R liegender Abschnitt der Stromvolumkurve in Rechnung gezogen. Hierbei fanden die Versuche V, VII, VIII, IX, X, XII a und XIV a Berücksichtigung. Hierzu ist noch zu bemerken, dass die Werte für die Abnahme des Stromvolums noch erheblich grösser ausfallen würden, wenn nicht, was meist geschah, der ganze Kurvenabschnitt R bezw. P in Rechnung gezogen würde, sondern nur derjenige Teil desselben, in dem die Abnahme des Stromvolums ihr Maximum zeigt (vergl. S. 218).

Die besprochene Abnahme des Stromvolums der Carotis interna ist von derselben Grössenordnung wie die bei Vasokonstriktorenreizung auftretende Verminderung des Stromvolums anderer Gefässe des Kaninchens. Das ergiebt sich aus zwei Versuchen, in denen gleichzeitig das durch die Carotis interna und Art. occipitalis fliessende Blut gemessen wurde, und zwar zuerst ohne experimentellen Eingriff, dann nach Durchschneidung des gleichseitigen Halssympathicus, bei seiner Reizung und nach derselben. In der folgenden Tabelle sind die betreffenden Sekundenvolumina in Kubikcentimetern bei 100 mm Hg zusammengestellt. Der registrierte Blutdruck betrug in beiden Versuchen stets gegen 100 mm Hg. Bezüglich der Bezeichnungen gilt das für Tabelle I Angegebene (siehe S. 213 und 218).

Tabelle II.

	Versuch I	Versuch II		Versuch I	Versuch II
N	0,5031	0,0862	R	0,1458	0,0331
D	0,6092	0,0989	P	0,1947	0,0321
D_1	—	0,1249	P_1	0,2405	0,0308
D_2	0,4279	0,1168	P_2	—	0,0363

Als Mittel aus diesen beiden Versuchen beträgt die bei der Sympathicusreizung auftretende grösste Verminderung des Stromvolums 69,8 % des unmittelbar vor der Reizung vorhandenen Wertes.

Was das schon erwähnte andere Hauptergebnis der vorliegenden Untersuchung anbetrifft, nämlich die Thatsache eines völlig fehlenden Einflusses der Sympathicus-Durchschneidung auf das Stromvolum der Carotis interna, so ist dieses ganz analog dem Resultat, das Hürthle und Wiechowski bei ihren Untersuchungen über die Abhängigkeit des Circulusdruckes vom Halssympathicus des Kaninchens erhalten haben; sie fanden, wie wir sahen (S. 200), infolge der Durchschneidung des letzteren niemals eine Druckänderung, während die nachfolgende Reizung desselben Nerven stets eine Druckerhöhung zur Folge hatte.

Im Hinblick auf diese Thatsachen sei hier der Hinweis eingeschaltet, dass in den oben angeführten zwei Versuchen das Stromvolum der Art. occipitalis nach der Durchschneidung des Sympathicus sich deutlich vergrösserte. Als mittlere Zunahme des Stromvolums der Carotis interna und Art. occipitalis finden wir 20,8 %. Da aber, wegen der Wirkungslosigkeit der Nervendurchtrennung auf das Stromvolum der Carotis interna, diese Stromzunahme wohl nur das Gebiet der Art. occipitalis betrifft, so werden wir die prozentische Vermehrung des Stromvolums der letzteren erheblich höher zu veranschlagen haben, als es in dem obigen Wert zum Ausdruck kommt; und zwar dürfte, da die beiden Gefässe gewöhnlich ziemlich gleiche Weite besitzen, der wirkliche Wert etwa das Doppelte des obigen betragen.

Eine Erklärung für die Unwirksamkeit der Sympathicus-Durchschneidung auf die Gehirngefässe hat man auf verschiedene Weise versucht. Hürthle hat sich in der erwähnten Arbeit[1]) der von Nothnagel und Schultén gemachten Annahme angeschlossen, dass ausser dem Halssympathicus noch andere Nerven Gehirnvasomotoren führen, deren Unversehrtheit die Erschlaffung der Hirngefässe verhindert. Das könnten etwa Nerven sein, die auf dem Wege der Vertebralarterien und der Art. basilaris zu den Gehirngefässen gelangen. Eine andere Erklärungsmöglichkeit deutet Wiechowski (l. c.) an, dass nämlich der Halssympathicus nicht

1) Pflüger's Arch. Bd. 44 S. 561. 1889.

selbst Vasokonstriktoren für das Gehirn führe, sondern dass seine Reizung reflektorisch unbekannte, auf anderen Wegen zu den Gehirngefässen gelangende Nerven errege; unter solchen Umständen müsste die Durchschneidung des Sympathicus erfolglos bleiben. Die einfachste Deutung der Thatsachen besteht wohl in der Annahme, dass die Vasokonstriktoren der Gehirngefässe zwar im Sympathicus verlaufen, dass sie aber, abweichend von anderen Gefässnerven, keinen Tonus besitzen.

Aus den mitgeteilten experimentellen Ergebnissen lassen sich folgende allgemeineren Schlüsse ziehen:

Zunächst ergiebt sich eine thatsächliche Bestätigung der früher (S. 200) als sehr wahrscheinlich bezeichneten Annahme, dass die durch Nervenwirkung erzielten Verengungen[1]) der Gehirngefässe hauptsächlich die Arteriolen und Kapillaren und in geringerem Masse die grösseren Arterien betreffen. Nach den Versuchen von Hürthle und Wiechowski über die Erhöhung des Circulusdruckes bei Sympathicusreizung lässt sich hierüber noch keine endgültige Entscheidung treffen; aus ihnen kann nur gefolgert werden, dass sich entweder die Arteriolen und Kapillaren der vom Circulus abgehenden Gefässäste verengen, oder dass die den Circulus zusammensetzenden Gefässstämme sich erweitern. Da nun die Abnahme des Stromvolums der Carotis interna bei der Sympathicusreizung zweifellos auf eine Verengung ihrer Strombahn hinweist, so ist damit für die Gehirngefässe entschieden, dass von ihren vasomotorischen Lumenänderungen hauptsächlich diejenigen der Arteriolen und Kapillaren ins Gewicht fallen. Das ist zugleich eine Bestätigung des oben vertretenen allgemeineren Satzes (S. 200).

Damit sind auch die Anschauungen Cavazzani's endgültig widerlegt, nämlich die Behauptung, dass erstens die Sympathicusreizung vorwiegend die Weite der Circulusgefässe selbst beeinflusse, und dass zweitens diese Beeinflussung in einer Erweiterung dieser Gefässstämme bestehe (vgl. S. 206).

Demnach können wir dem Gesamtergebnis der vorliegenden Untersuchung folgende Fassung geben: Der Halssympathicus des Kaninchens enthält für die Blutgefässe der gleichseitigen Gehirnhälfte Vasokonstriktoren, die vielleicht keinen Tonus besitzen, aber bei der Reizung sich so ver-

1) Analoges gilt auch für die aktiven Erweiterungen der Gefässe.

halten wie andere Vasokonstriktoren, indem sie die zugehörigen Gefässe vorwiegend im Gebiet der Arteriolen und Kapillaren zur Verengung bringen. Diese Schlüsse werden durch die physiologischen Thatsachen gefordert und können durch die negativen histologischen Befunde (vgl. S. 208) nicht erschüttert werden.

Ueber den hemmenden Einfluss fremder Moleküle bei der Wirkung der Histozyme und Fermente auf Amide und Glykoside.

Von

Dr. **M. Gonnermann.**

In diesem Archiv[1]) hat Herr Prof. Nasse eine Arbeit veröffentlicht: „Untersuchung über ungeformte Fermente" und sagt S. 162: „Die im Vorstehenden besprochenen Eigenschaften der Fermente, in ganz specifischer Weise auf die Anwesenheit von fremden Molekülen verschiedenster Art zu reagiren, lassen sich wohl benutzen, um Fermente gleicher Wirkung von einander zu unterscheiden." Nach Ansicht von Nasse lässt sich aber auch auf Grund dieser Thatsachen ebenso entscheiden, ob man es, wenn verschiedene Wirkungen (Zersetzungen) vorliegen, nur mit einem Ferment oder mit einem Fermentgemisch zu thun hat; er neigt auf Grund des verschiedenen Baues der Amide, von denen nach meinen Untersuchungen[2]) eine Anzahl durch Leber gespalten werden — und Glykoside —, mehr dem Fermentgemisch zu und gibt auch der Möglichkeit Raum, dass z. B. im Jungzustand der Leber das eine oder andere Ferment noch nicht entwickelt, bei Krankheit dagegen verschwunden sein kann. Es käme also darauf an, festzustellen, ob bei den Versuchen mit Amiden und Glykosiden beide Zersetzungen durch die gleiche Menge eines fremden Moleküls gehemmt werden, oder ob die zur absoluten Hemmung erforderlichen Mengen des fremden Stoffes verschieden sind; dann würde man ohne Zweifel zu dem Schluss berechtigt sein, dass, wenn deutlich hervortretende Unterschiede in der hemmenden Menge eintreten, auch mehrere Fermente vorhanden sind.

Auf diese Voraussetzungen fussend, betraute mich Herr Prof. Nasse mit der Ausführung der Versuche, und folge ich hierbei den

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 11. 1875.

2) Ebenda Bd. 89 S. 493. 1902, 1903 S. 278.

von demselben mir gegebenen Dispositionen. Über das Verhalten der Glykoside im Thierkörper hat Grisson[1]) in einer umfangreichen Arbeit seine vielfachen Versuche niedergelegt und Amygdalin, Salicin, Helicin und Arbutin in Betracht gezogen; auf S. 112 sagt er: „Herr Prof. Nasse hatte ferner auf Grund der Thatsache, dass Fermente, mit Benzoësäure zur Trockne gebracht und von dieser durch Aether wieder befreit, — noch wirksam sind, Lebern und Nieren verschiedener Thiere zum Zweck der Untersuchung auf ihre fermentartigen Kräfte, auf diese Weise behandelt. Die so gewonnenen Pulver enthielten nun die auf die Glykoside wirkende Kraft nicht mehr .... Es scheint demnach, obgleich die Versuche durchaus nicht erschöpfend und in zu geringer Zahl angestellt sind, als ob die wirksame Kraft sich nicht aus den Zellen extrahiren lässt ....“

Diese Ansicht Grisson's ist nun längst widerlegt, da aus den Organen Leber und Niere die wirksamen Histozyme, wenngleich auch nicht absolut rein, abgeschieden worden sind. Aber wie Nasse gefunden und in der angezogenen Arbeit S. 148 mitgetheilt hat, sind diese Fermentwirkungen der betreffenden Organe durch die Gegenwart fremder Stoffe — in diesem Fall Benzoësäure — verschiedener Art beeinträchtigt worden, und hat Grisson daraufhin eine kleine Anzahl Versuche mit Chinin, welches den Organ- und Glykosidegemischen in verschiedenen kleinen Mengen (0,025—1,1) zugesetzt war, angestellt und dabei erkannt, dass durch die Zufuhr dieses fremden Stoffes die fermentative Wirkung der Organe theils bedeutend abgeschwächt, theils gänzlich gehemmt worden ist.

In seiner Preisschrift „Untersuchungen über das Lab und die labähnlichen Fermente“ [2]) führte R. Peters S. 26 ff. die bekannte Thatsache an, dass die Labwirkung durch die Anwesenheit fremder Substanzen beeinflusst wird, und bezieht sich bei seinen Untersuchungen auf die oben erwähnte Arbeit Nasse's, in welcher derselbe Versuche mit Diastase, Pankreatin, Invertin, Ptyalin bei Gegenwart verschiedener Salze und Alkaloide anstellt.

Peters fügte zu 25 ccm reiner, oder mit gleichen Theilen Wassers verdünnter Milch bei jedem Versuch 4 % der fremden

---

1) Dissert. Rostock 1887. Ausgeführt sind die Versuche im Institut für physiol. Chemie und Pharmakologie unter Direction von Prof. Dr. O. Nasse.

2) Richard Peters. Rostock 1894. Ausgeführt im Institut für physiol. Chemie und Pharmakologie unter Direction von Prof. Dr. O. Nasse.

Substanz zu und experimentirte mit Kaliumchlorid, -nitrat, -sulfat; Natriumchlorid, -nitrat, -sulfat; Ammonnitrat und -sulfat, auf der Grundlage mit reinem Wasser bauend. Hierbei ergab sich, dass, wenn die Milch, mit Wasser verdünnt, in zwei Proben bei Zugabe von zehn Tropfen Labessenz in 3½ bis 4 Minuten gerann, dies bewirkt wurde durch

4 % $KaCl$	in	6—7	Minuten	bei 1 %	in	4—4	Minuten,
4 % $KaNO_3$	„	13½—12	„	„ 1 %	„	6—6½	„
4 % Ka_2SO_4	„	8—7	„	„ 1 %	„	5—5	„
4 % $NaCl$	„	8—7	„	„ 1 %	„	4—4½	„
4 % $NaNO_3$	„	13—8	„	„ 1 %	„	5—5½	„
4 % Na_2SO_4	„	26—22	„	„ 1 %	„	7—7	„
NH_4Cl				„ 1 %	„	8—8	„
NH_4NO_3				„ 1 %	„	8—8	„
$NH_4{}^2SO_4$				„ 1 %	„	9—10	„

Ebenso hemmte Kalkwasser bei 70 Minuten. Es war also bewiesen, dass sämmtliche Salze auf die Gerinnung der Milch hemmenden Einfluss ausübten bei den angewandten Mengen von 4 und 1 %.

Dagegen ergab sich, wenn von einer 2 %igen neutralen Lösung von Alkaloiden zu 25 oder 40 ccm Milch, mit dem gleichen Volumen Wassers vermischt, 40 resp. 80 Tropfen Labessenz zugefügt wurden, die Gerinnung eintrat

bei	Wasser allein	in	8—13	Minuten
„	Chinin	„	1—4	„
„	Morphin	„	4—7	„
„	Strychnin	„	4½—7½	„
„	Veratrin	„	4½—9	„
„	Coffeïn	„	6—11	„

Es haben die hinzugefügten Alkaloide die Gerinnung befördert.

Auf S. 52—53 sind auch Versuche mit Papaïn aufgeführt, wobei es interessant ist, zu bemerken, dass die Salze des Kaliums und Natriums die Gerinnung fördern, die Ammonsalze dagegen dieselbe hemmen, die Alkaloide wieder fördern wie bei Lab.

Solche Versuche sollen nun wieder aufgenommen und in ausgedehnter Weise ausgeführt werden in der Voraussetzung, dass nicht nur allein die Menge des fremden Moleküls, sondern auch die Zeit der Einwirkung von grösstem Einfluss sein konnte. Unter den in Betracht kommenden Glykosiden hat sich Helicin und Salicin und Amygdalin insofern am geeignetsten erwiesen, als sich die Spaltungs-

producte leicht durch Geruch oder die Eisenreaction erkennen, sich somit auch die Prozessverläufe wohl in ganz geringen Zeitintervallen nachweisen lassen; schwer wird es dagegen bei den Amiden sein, da ein jeder Versuch, Menge und Zeitdauer betreffend, in bestimmten Zeitintervallen durch Aufkochen unterbrochen werden müsste, um auf das Reactionsresultat — z. B. Benzoësäure bei Anwendung von Benzamid — prüfen zu können.

Die Versuchsgemische bestanden sämmtlich aus 10,0 Organbrei, welchem sofort 0,35 Fluornatrium zugefügt wurde, so dass das Gesammtgemisch, 35,0 g betragend, 1 % davon enthielt. Als sogenannte Hemmungsflüssigkeit wurden steigende Mengen einer Salzlösung von bestimmtem Procentgehalt verwandt und das fehlende Gewicht am Gesammtgemisch an Wasser zugegeben. Nachdem die Hemmungsflüssigkeit eine halbe Stunde bei 38 ° C. auf den Organbrei eingewirkt hatte, erfolgte der Zusatz von 0,1 des betreffenden Amides und Glykosides; es ergibt sich somit der Arbeitsplan aus folgendem Schema, z. B.

10,0 Organbrei, 20,0 Wasser, 5 ccm Salzlösung = 3,57 %, 0,1 Amid,
10,0 „ 18,0 „ 7 „ „ = 5,0 %, 0,1 „
10,0 „ 16,0 „ 9 „ „ = 6,4 %, 0,1 „
u. s. w.

unter gleichzeitiger Angabe des Eintrittes der Reaction.

Über die Wirkung des Leber- und Nierenhistocyms haben meine Versuche [1]) bereits Aufschluss gegeben, indem aus Benzamid Benzoësäure abgespaltet wird; es brauchen somit hierfür Controlversuche mit gekochten Organen nicht ausgeführt zu werden; für die Glyokside stellte ich dagegen solche Versuche ohne fremde Moleküle zu eigener Informirung an, wenngleich sie durch Grisson's Arbeiten bekannt sind. Nach beendigter Digestionszeit, d. h. wenn in den Reihen die erste Spaltung erkannt ist, wurden diese Versuchsgemische, so weit wie angängig, fünf Minuten in ein siedendes Wasserbad gebracht, um das Ferment unwirksam zu machen; bei den Versuchen mit Benzamid war nicht zu vergessen, dass dasselbe für sich so gut wie nicht, jedoch bei Gegenwart von Alkali leicht in Wasser löslich ist; ich fügte daher zum Binden der Benzoësäure feinstzerriebenen Marmor zu, — da gefälltes Kaliumcarbonat in Wasser etwas löslich ist, wie ich auch, um völliges Eintrocknen

1) Pflüger's Archiv 1902 S. 493. 1903 S. 278.

zu erzielen, eine genügende Menge Quarzsand zugab. Der auf dem Wasserbad erzielte Verdampfungsrückstand kam noch einige Zeit in den Exsiccator, wurde zerrieben, mit Aether oder Aetheralkohol extrahirt, um die Amide zu entfernen; dieser Rückstand im Wasserbad vom Aether befreit, in Wasser gelöst, das Filtrat durch Phosphorsäure zerlegt und die ausgeschiedenen Säuren mit Aether zu erhalten gesucht. Da nun immer noch Farbstoffe der Organe mit in den Aether übergehen, so wurden die Säuren nochmals an Calciumcarbonat gebunden, das Gemisch auf dem Wasserbad eingedampft, mit Wasser ausgezogen, durch Phosphorsäure die Salze zerlegt und die Säuren mit Aether aufgenommen; der Nachweis geschah mikroskopisch oder durch Reagenzien.

Grisson hat gefunden, dass Leber wohl Helicin und Salicin spaltet, aber nicht Amygdalin; Tammann hält für jedes Ferment einen Endzustand in dessen Reaction für einen ersten Stoff für möglich, während dasselbe auf einen zweiten nachwirkt[1]); denn es zerlegt z. B. das durch Amygdalin ermüdete Emulsin nach zehn Stunden noch auf Salicin. Nach dieser Thatsache glaubt nun Nasse unter Berücksichtigung der Befunde von Grisson, an die Möglichkeit, dass Emulsin nicht ein einheitlicher Körper, sondern ein Fermentgemisch sein könnte und dann bestehen müsste aus einem

α) Emulsin für Helicin, Salicin, Fischer's Methylglykoside;

β) Emulsin für Amygdalin und Fischer's Mandelsäureglykoside[2]), vielleicht auch noch

γ) Emulsin für Amide und Imide,

wie ich in meinen Versuchsreihen[3]) mitgeteilt habe.

Diese Versuche bespricht R. O. Herzog in seiner Arbeit über Fermentreaction und Wärmeströmung[4]) und kann diejenigen mit Trypsin und Emulsin auf Acetamid, Formanilid und Acetanilid nicht bestätigen. Aus seinen ferneren Angaben geht aber auch hervor, dass jedenfalls die von mir gefundenen Spaltungen auf unreine Präparate zurückzuführen sind. Diese Möglichkeit könnte ich schon eher zugeben, nach den Erfahrungen, welche ich mit dem von

1) Zeitschr. f. physik. Chemie Bd. 16 S. 289. 1872.
2) E. Fischer, Berichte Bd. 28 S. 1509. 1895.
3) Pflüger's Archiv 1902 S. 493. 1903 S. 298.
4) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 37 S. 391. 1903.

Merck bezogenen Oxamid gemacht habe, und daher annehmen möchte, dass z. B. auch das von gleicher Firma bezogene Acetamid nicht ganz chemisch rein war, da der demselben anhaftende „Mäusegeruch“ absolut chemisch reinen Präparaten fehlen soll. Wie ich in meinen Ausführungen angab, habe ich stets dieselben Gemische wie beim Hauptversuch auch mit gekochtem, d. h. unwirksamem Ferment ausgeführt und konnte also hierbei feststellen, ob eine Spaltung durch lebendes Ferment eingetreten war oder nicht. Herzog bezieht sich bei der Spaltung des Acetamids durch Leberhistozym auf die Arbeit von Schultzen und v. Nencki und sagt, nach diesen Forschern scheinen im Organismus die Säureamide nicht gespalten zu werden. Hierauf möchte ich erwidern, dass gerade diese Beiden zwar beim Füttern von Hunden zweifelhafte Abspaltung angeben, beim Füttern von Kaninchen jedoch im Harn Essigsäure gefunden haben, wie denn auch Rudzki diese Beobachtung bestätigt. Ferner ist nach Schultzen und M. Nencki, L. v. Nencki, Salkowski erwiesen, dass auch Benzamid, durch Herter und Baumann, dass Salicylamid gespalten wird, so dass die Angabe Herzogs: es scheinen die Säureamide im Organismus nicht gespalten zu werden — nicht gerechtfertigt erscheint.

Ich habe nun mit Formanilid und Acetamid neue Controllversuche ausgeführt und dabei Emulsin benutzt, welches von Merck und Kahlbaum bezogen und vom Herrn Prof. Dr. Kobert, Direktor des Instituts für Pharmakologie und physiologische Chemie an der Universität Rostock, für eigene Zwecke hergestellt, mir freundlichst überlassen worden war; ferner stammte das Acetamid aus der Fabrik Kahlbaum. Von einem Zusatz von Fluornatrium sah ich ab, um den öfter störenden Einfluss desselben zu beseitigen, und fügte den Gemischen etwas Chloroform zu. Da sämmtliche Emulsine mehr oder weniger sauer reagirten, so wurde zur Entfernung der Säure bei einer zweiten Versuchsreihe etwas chemisch reines Baryumcarbonat zugefügt, aber hierbei erkannt, dass die saure Reaction des Emulsins nur einen verzögernden, aber keinen aufhebenden Einfluss auf die Spaltbarkeit der Präparate ausübt, denn in beiden Versuchsreihen mit Acetamid konnte leicht regenerirte Essigsäure nachgewiesen werden.

Zunächst wurden Versuche eingeleitet, um die Wirkungsfähigkeit der verschiedenen Emulsine auf Amygdalin festzustellen — in gewöhnlicher Lösung und in neutraler Flüssigkeit —, wobei ein Unter-

schied zwischen Emulsin Merck und Kobert kaum bemerkbar war, das Präparat Kahlbaum dagegen langsamer wirkt. Aus diesen Versuchen grösserer Anzahl ging nur hervor, dass das zuerst von Merck bezogene Emulsin Formanilid zerlegte, während der zweite Bezug, welcher eine ganz andere Beschaffenheit hatte, unter gleichen Verhältnissen wie solches von Kahlbaum und Kobert nicht spaltend wirkte. Es lag also das falsche Ergebniss meiner ersten Versuchsreihe nicht in der Methode, oder in der sauren Reaction des Emulsins, sondern nur allein in der Beschaffenheit desselben.

In gleicher Weise wie bei Formanilid wurden die Versuche mit Acetamid Kahlbaum ausgeführt; die unter Zusatz von etwas Baryumcarbonat auf dem Wasserbad eingedampften Versuchsgemische zog ich viermal mit Aether aus, um das Acetamid zu entfernen, bis beim Verdampfen des Aethers kein Rückstand blieb; das Ungelöste wurde auf dem Wasserbad vom anhängenden Aether befreit, mit Wasser aufgenommen und die Lösung zunächst mit Eisenchlorid auf Essigsäure geprüft: schon bei Zugabe der Eisenlösung trat die rothe Farbe ein, die nach dem Erhitzen der Flüssigkeit intensiv wurde und endlich basisches Eisenacetat ausfallen liess. Ausserdem kam die Lösung zum Verdampfen, der Rückstand, in einem kleinen Destillirkolben mit Schwefelsäure zerlegt, gab ein saures Destillat, in welchem Essigsäure unzweifelhaft erkannt werden konnte.

Acetamid wird also durch Emulsin gespalten.

Für alle oben erwähnten Fälle soll nun eine „Hemmungsmethode" gefunden werden; dass die gleiche Methode auch angewandt werden kann, um verschiedene Diastasen, oder beliebige andere thierische oder pflanzliche Organe, Pflanzentheile (Knollen, Samen u. s. w.) zu unterscheiden, liegt nach Nasse auf der Hand und sollen auch später diesbezügliche Untersuchungen eingeleitet werden. Ich beginne mit den Glykosidspaltungsversuchen, da sich die Reactionsresultate schnell und leicht an dem Geruch derselben erkennen lassen, sowie, da aus den Wirkungs- oder Hemmungszeiten möglicher Weise einiger Anhalt für jene mit Amiden gegeben sein dürfte.

Zur Verwendung kam als Ferment Emulsin verschiedener Provenienz, als Glykoside Helicin, Salicin und Amygdalin, als Hemmungsmolekül Kaliumchlorid und Chininchlorid zunächst. Diesen Versuchen reihen sich dann solche mit Leberhistozym (Schafleber) und Nierenhistozym an.

A. Versuche mit Emulsin.

a. Versuche mit Kaliumchlorid.

Bei den nachstehenden Versuchen wurde von einem Zusatz von Fluornatrium abgesehen, da eine Conservirung des Gemisches nicht nöthig ist; die Ausführung war folgende: Von dem Emulsin jeder Bezugsquelle wurde eine schwache, 0,2 %ige Lösung hergestellt, von dieser 5 ccm abgenommen, mit 25%iger Kaliumchloridlösung und Wasser auf 10 ccm im Ganzen gebracht und dem nach halbstündiger Einwirkung 0,05 feinzerriebenes Glykosid zugefügt. Ausser einem Hauptversuch ohne Salzlösung wurden von jedem Gemisch zwei gleiche Versuche eingeleitet und der Kaligehalt steigend erhöht. Der geringen Gesammtflüssigkeit wegen begann ich auch mit niedrigem Salzgehalt, 0,5 ccm bis 5 ccm steigend, und zwar fügte ich, vom Abschluss des Hauptversuches an gerechnet, d. h. also eine sichere, durch Geruch oder durch Reaction nachgewiesene Spaltung — den einzelnen Versuchen procentualiter steigende Mengen Kaliumchlorid zu. Die Versuche blieben bei Zimmertemperatur stehen und wurden in bestimmten Zeitintervallen geprüft; bei der Saligeninreaction benutzte ich als Controle für die Endreaction den Farbenstrich eines Blaustiftes, welchem ein gleichtöniger Farbenring entsprach, welcher entstand, wenn die Tropfen der Versuchslösung mit denen einer sehr verdünnten Eisenchloridlösung auf einer weissen Porzellanplatte sich berührten; hierdurch erzielte ich eine Gleichmässigkeit der Farbe in verschiedenen Zeiträumen. Die Zeitdauer ist in Minuten (m) oder Stunden (h) angegeben; die Hauptversuche (1) enthalten keinen Salzzusatz.

1. Emulsin Merck.

Nr.	Helicin				Salicin		Amygdalin	
	ccm Kalilös.	% KaCl	Zeit m	± m	Zeit m	± m	Zeit m	± m
1	0	0	2	0	45	—	4	0
2	0,5	1,25	2	0	52	+ 7	3	— 1
3	1,0	2,50	2	0	88	+ 43	3	— 1
4	1,5	3,75	2	0	—	—	3	— 1
5	2,0	5,0	2	0	108	+ 63	3	— 1
6	5,0	12,5	2	0	178	+133	3	— 1

Es hat also unter Anwendung des Emulsins Merck bei Helicin und Amygdalin — bei diesem ist sogar eine Beschleunigung ein-

getreten — selbst ein Zusatz von 12,5 % KaCl eine Hemmung nicht bewirkt; dagegen ist bei Salicin eine ganz bedeutende Verzögerung zu constatiren: hat also im Hauptversuch die Reactionswirkung 45 Minuten Zeitdauer bedurft, so wurde sie, von diesem Zeitpunkt an gerechnet, um 133 Minuten verzögert bis zur Gleichfärbung. Nach sechs Stunden wurde der Versuch unterbrochen, wobei es sich zeigte, dass zwar die Mischung mit 1 und 2 ccm Salzlösung eine etwas kräftigere Blaufärbung mit Eisenchlorid zeigte, die Färbung des Versuches mit 5 ccm sich trotz der langen Zeit aber nicht gesteigert hatte.

2. Emulsin Kahlbaum.

Nr.	Helicin				Salicin		Amygdalin	
	ccm Kalilös.	% KaCl	Zeit m	± m	Zeit	±	Zeit m	± m
1	0,0	0,00	2	0	4 h	0	5	0
2	0,5	1,25	2	0	5 h	+ 1 h	9	+ 4
3	1,0	2,50	3	+ 1	6 h	+ 2 h	10	+ 5
4	1,5	3,75	4	+ 2	6 h	+ 2 h	13	+ 8
5	2,0	5,00	6	+ 4	6 h	0 h	16	+ 11
6	5,0	12,50	8	+ 6	6 h	0 h	21	+ 16

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, hat das Emulsin Kahlbaum überhaupt langsamer gewirkt als das Emulsin Merck. Die geringe Löslichkeit des Präparates sowie dessen stark saure Reaction habe ich bei der Firma beanstandet, bekam jedoch hierauf den Bescheid, dass dasselbe äusserst wirksam und in der Literatur über Löslichkeit und Reaction nichts zu finden sei. Hat nun zwar Herzog auf die stark saure Reaction des Emulsins Kahlbaum hingewiesen und in derselben den Grund angenommen, dass bei meinen Versuchen Spaltungen von Formanilid und Acetamid eingetreten sind, welche er bei neutralen Präparaten nicht eintreten sah[1]), — so scheint es mir doch, dass die saure Reaction des Emulsins zu seinen Eigenschaften gehört, denn das durch fractionirte Fällung auf's Peinlichste hergestellte Emulsin Kobert ist gleichfalls sauer, und dass somit neutral reagirende Präparate anders wirken müssen, zumal sehr verdünnte Säuren auf jene Verbindungen nach meinen nachträglichen Versuchen nicht spaltend wirken. Ich nehme an, dass, wie Pepsin nur in sauren, Trypsin nur in alkalischen Flüssigkeiten

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 37 S. 391.

ihre volle Wirkung ausüben, auch die Wirkung von Emulsin nur durch seine saure Reaction eine entscheidende ist; ich bescheide mich aber selbstverständlich, meine in der Arbeit bekannt gegebenen Resultate als unanfechtbar hinzustellen, und werden wohl noch weitere Versuche nach dieser Richtung hin anzustellen sein.

Nehme ich nun für Emulsin Kahlbaum an, dass bei diesen Versuchen, wie auch bei denen mit Emulsin Merck, Chlorkalium ein absolutes Hemmungsmolekül für Helicin und Amygdalin nicht ist, so wirkt dasselbe scheinbar auf Emulsin Kahlbaum für Salicin viel energischer, denn es inhibirt bei einem Zusatz von 2 ccm = 5 % Salz der Gesammtflüssigkeit, die Spaltung vollständig; allein, diese Erscheinung hat jedenfalls ihren Grund ein Mal in der Schwerlöslichkeit des Emulsins Kahlbaum und zweitens ist sicher die geringe Verseifungsgeschwindigkeit des Salicins die Hauptursache, weil auch bei den nachfolgenden Versuchen mit Emulsin Kobert die gleiche schwere Spaltbarkeit des Salicins zu bemerken ist. Immerhin bleibt es auffallend, dass diese Verseifungsgeschwindigkeit zwischen zwei einander so verwandten Körpern wie Helicin und Salicin so grosse Verschiedenheit zeigt, da man viel eher anzunehmen berechtigt ist, dass die Intervalle in den Hemmungszeiten nicht sehr weit aus einander liegen können, und vergleicht man nun die später aufgeführten Versuche mit Leber, so ergibt sich, dass auch hier die Zeitintervalle — von 30 Minuten bis 8 Stunden — ganz bedeutende sind, ja, dass schon bei einem Gehalt von 0,74 % KaCl der Gesammtmischung bei Salicin eine vollständige Hemmung eingetreten ist; dennoch ist es nicht als ganz sicher anzusehen, dass in dem Emulsin verschiedener Provenienz ein Körper enthalten ist, welcher auf Salicin später einwirkt als auf Helicin und Amygdalin, — das müssen erst die Resultate weiterer Versuche sicherstellen. Auch Grisson hat beobachtet (Seite 111), dass Salicin ein sehr schwer spaltbarer Körper ist, durch Leber und Niere der Katze nicht, während Helicin dadurch zerlegt wird.

3. Emulsin Kobert.

Dieses Präparat ist durch fractionirte Fällung erhalten worden, ist blendend weiss, leicht in Wasser löslich und von schwach saurer Reaction; es wirkt energisch, und zeigen dies besonders die Versuche mit Salicin, bei welchen die Wirkung viel schneller eintritt als beiden Präparaten von Merck und Kahlbaum; die Verzögerung ist auch

hier intensiv genug, um an einen Hemmungswerth des KaCl glauben zu können, wenn nicht die Verseifungsgeschwindigkeit des Salicins in Betracht gezogen werden müsste.

Treten auch bei allen Hauptversuchen, in denen Gerüche sich entwickeln, diese vom Beginn stärker auf, so stieg doch die Intensität in den Versuchen mit Salzlösungen in kürzester Zeit so schnell, dass nach Verlauf von fünf Minuten ein Unterschied in derselben mit der Nase nicht mehr zu constatiren war.

Nr.	Helicin				Salicin		Amygdalin	
	cbcm Kalilös.	% KaCl	Zeit m	± m	Zeit m	± m	Zeit m	± m
1	0,0	0,0	1,5	0,0	35	0,0	2	0,0
2	0,5	1,25	2	+ 0,5	40	+ 5	3	+ 1
3	1,0	2,5	2	+ 0,5	62	+ 27	3	+ 1
4	1,5	3,75	2	+ 0,5	—	—	3	+ 1
5	2,0	5,0	2	+ 0,5	85	+ 50	3	+ 1
6	5,0	12,5	2	+ 0,5	130	+ 95	3	+ 1

Bei sämmtlichen hier besprochenen Versuchen ist, wie bereits angegeben, eine 25 %ige Chlorkaliumlösung verwandt und eine absolute Hemmung bei einem Gehalt von 12,5 % Salz in der Emulsinwirkung auf Helicin und Amygdalin nicht beobachtet worden; in Folge dessen wurden die Versuche wiederholt unter direkter Zugabe von Chlorkalium, um einen möglichst hohen Gehalt hiervon in der Gesammtmischung zu erzielen; erst wenn auch hierbei eine absolute Hemmung nicht erzielt wird, sollen andere fremde Moleküle in Wirkung treten. Chlorkalium löst sich in Wasser im Verhältniss 1 : 2, und so wurden den Versuchen, welche wiederum insgesammt 10 ccm betrugen,

$$\frac{15\,\%}{1{,}5} \quad \frac{20\,\%}{2{,}0} \quad \frac{25\,\%}{2{,}5} \quad \frac{30\,\%}{3{,}0} = \text{g}$$

in einem Reagenzglas, nach Zugabe von 5 ccm einer 0,2 %igen Emulsinlösung die benöthigte Menge Wasser und dann 0,05 der Glykoside hinzugefügt. ^{m} = Minute, ^{h} = Stunde.

1. Emulsin Merck.

Nr.	Kaliumchlorid		Helicin	Salicin	Amygdalin
	g	%	m	h	m
1	1,5	15	2	3	15
2	2,0	20	2	5	15
3	2,5	25	2	9	18
4	3,0	30	2	35	18

2. Emulsin Kahlbaum.

Nr.	Kaliumchlorid		Helicin	Salicin	Amygdalin
	g	%	m		m
1	1,5	15	15	absolute Hemmung	42
2	2,0	20	20		46
3	2,5	25	28		56
4	3,0	30	33		59

3. Emulsin Kobert.

Nr.	Kaliumchlorid		Helicin	Salicin	Amygdalin
	g	%	m	h	m
1	1,5	15	2	3	4
2	2,0	20	2	3	5
3	2,5	25	2	3	5
4	3,0	30	2	3	5

Aus diesen Versuchen ergibt sich zunächst wieder, dass das Emulsin Kahlbaum viel langsamer wirkt als jenes von Merck und Kobert; bei den letzten Gemischen kam das neu bezogene Emulsin Merck zur Verwendung, welches als ein weisseres, viel leichteres als das zuerst bezogene, ähnlich dem Emulsin Kobert, erschien, von gleichfalls saurer Reaction, so dass anzunehmen ist, dass ein absolut neutrales Emulsin im Handel überhaupt nicht existirt und alle mit Emulsin eingeleiteten Versuche mit dieser sauren Reaction zu rechnen haben und hatten. Bei Helicin und Amygdalin sind absolute Hemmungen nicht zu verzeichnen; die Verseifungszeit des Salicins ist eine ganz bedeutend verzögerte gegenüber jenen Spaltungszeiten von Helicin und Amygdalin, wie denn auch bereits Grisson diese Eigenschaft des Salicins hervorhebt. Die Versuche mit Salicin unter Benutzung des Emulsins Kahlbaum könnten zu einer absoluten Hemmung führen, da bereits bei Zusatz von 2 ccm Salzlösung = 0,5 KaCl (5 % des Gemisches) eine Farbenreaction nach sechs Stunden nicht eintritt, wenn nicht die ganz allgemein bei allen Versuchen beobachtete geringe fermentative Wirkung dieses Präparates zu berücksichtigen wäre. —

Nach diesen also als negativ zu betrachtenden Versuchen mit Emulsin wurde nunmehr als Hemmungsmolekül Chininchlorid angewandt; zu einer 4 %igen, d. h. völlig gesättigten Lösung wurde die Emulsinlösung, ganz analog den Versuchen mit Chlorkalium, zu-

gegeben, die Mischung eine halbe Stunde zur gegenseitigen Einwirkung der Körper stehen gelassen und dann erst das Glykosid zugefügt.

b) Versuche mit Chininchlorid.

Aus den Versuchen von Grisson geht hervor, dass Chinin in geringer Menge ziemlich schnell hemmend wirken kann, und so begann ich die Versuchsreihe mit 5 ccm Chininlösung = 0,20 g salzsauren Chinins enthaltend, langsam um je 2 ccm steigend, wie anderseits die Menge Wasser vermindert wurde; das Gesammtgemisch betrug 20 ccm.

1. Emulsin Merck.

(m = Minute, h = Stunde.)

Nr.	Chinin			Helicin	Salicin	Amygdalin
	ccm	g	%	m	h m	m
1	5,0	0,20	1,0	5	1 20	4
2	7,0	0,28	1,4	9	2 00	4
3	9,0	0,36	1,8	10	2 53	5
4	11,0	0,44	2,2	10	3 19	5
5	13,0	0,52	2,5	10	3 49	5
6	15,0	0,60	3,0	10	3 49	5

Eine absolute Hemmung ist auch bei Gegenwart von Chinin selbst bei höchstmöglichem Zusatz nicht eingetreten.

2. Emulsin Kahlbaum.

Nr.	Chinin			Helicin	Salicin	Amygdalin
	ccm	g	%	m	h m	m
1	5,0	0,20	1,0	5	4 13	41
2	7,0	0,28	1,4	7	4 36	46
3	9,0	0,36	1,8	8	5 00	53
4	11,0	0,44	2,2	8	5 00	57
5	13,0	0,52	2,6	10	5 28	57
6	15,0	0,60	3,0	12	5 46	57

Absolute Hemmung ist bei keinem Versuch eingetreten.

Von dem Emulsin Kobert stand mir leider keines mehr zur Verfügung; immerhin dürfte anzunehmen sein, dass auch bei diesem Präparat eine Hemmung durch Chinin nicht eintritt.

c) Versuche mit Ammoniumsulfat.

Die Lösung des Ammoniumsulfates enthielt 25 % des Salzes und wurde in gleichen Verhältnissen verwandt wie die Kalium-

chloridlösung, wie denn auch naturgemäss die übrigen Mischungsverhältnisse die gleichen blieben. Um Wiederholungen zu vermeiden, sollen nur die Resultate der Versuche angeführt werden, zu denen wiederum Emulsin Merck und Kahlbaum verwandt wurde.

Emulsin Merck. Wie bei den ersten Versuchen schon hervorgehoben, wirkt dieses Präparat viel schneller als dasjenige von Kahlbaum; nach fünf Minuten bei Helicin und sechs Minuten bei Amygdalin treten die charakteristischen Gerüche der Spaltungsproducte in den fünf Versuchen ein, während bei Salicin erst nach Verlauf von $^3/_4$ Stunden im Hauptversuch die Eisenreaction deutlich hervortrat, in den Salzgemischen aber erst nach drei Stunden. Ueberall sind also bei den Salicingemischen nur Verzögerungen zu verzeichnen, aber absolute Hemmung war nicht festzustellen.

Emulsin Kahlbaum. Auch auf Helicin und Amygdalin wirkte dieses Präparat langsamer, auch in dem Versuch 5, = 5 % Salz enthaltend, traten die specifischen Gerüche nach 15 resp. 38 Minuten auf. Die Eisenreaction für Salicin begann im Hauptversuch nach vier Stunden; nach Zugabe steigender Mengen von Ammoniumsulfat verminderte sich auch die Fermentwirkung bis nach neun Stunden, aber eine absolute Hemmung ist nicht eingetreten.

B. Versuche mit Leber.

a) Chlorkaliumlösung.

Die Versuchsreihe gestaltete sich in der Weise, dass die Gemische 10 g frischer, gewiegter Schafsleber, 0,35 g (1 %) Fluornatrium, 0,1 g Amid oder Glykosid und so viel Wasser enthielten, um bei Zusatz von 3 ccm Chlorkaliumlösung ansteigend ein Gesammtgemisch von 35,0 ccm zu erhalten. Sämmtliche Versuche kamen zu gleicher Zeit in ein fertiges Digestionsbad und wurden als Amide Benzamid und Formamid, als Glykoside wiederum Helicin, Salicin und Amygdalin verwendet. Bei den Versuchen mit Benzamid ist es sehr schwierig, den Zeitpunkt festzustellen, wann die Bildung von Benzoësäure eingetreten ist, da es an exacten Reactionsmethoden bei einem so stark gefärbten Gemisch für deren Erkennung fehlt. Eine fortlaufende Controle durch Extraction eines jeden Versuches — z. B. alle fünf Minuten — ob Spaltung eingetreten ist oder nicht, wäre eine Zeit- und Materialverschwendung und würde doch zu geringen

positiven Resultaten führen; ich ging daher von der allerdings nicht einwandfreien Voraussetzung aus, dass, wenn Benzoësäure frei geworden ist, das Gemisch auch sauer reagiren müsse. Nun löst sich Benzoësäure kaum in Wasser auf, so dass selbst empfindlichste Lackmustinktur keine Rothfärbung erleidet, und so nahm ich meine Zuflucht zu Phenolphthaleïn; es wurde eine starke alkoholische Lösung hergestellt, diese durch $^1/_2$ Normalkali deutlich roth gefärbt, und zur Prüfung auf Benzoësäure vermischte ich dann in einer flachen Porzellanschale 5 ccm Alkohol mit fünf Tropfen dieser gefärbten Phenolphthaleïnlösung, um eine deutlich rothe Flüssigkeit zu erhalten. Um ganz sicher zu sein, stellte ich zunächst eine Mischung von Leberbrei, Fluornatrium und Wasser in dem gewöhnlichen Versuchsverhältniss her, liess einige Zeit digeriren und prüfte dieses Controlgemisch mit Phenolphthaleïn, indem ich einen dicken Glasstab in das Lebergemisch eintauchte und in der Farblösung abspülte: die rothe Farbe verschwand nicht; dieser Parallelversuch wurde bei jedem Einzelversuch ausgeführt, wie auch ein solcher als Hauptversuch ohne Salzzusatz.

1. Versuche mit Benzamid.

Die Reaction der Leber auf Benzamid dauert unter den obwaltenden Verhältnissen sehr lange; von Stunde zu Stunde — anfangs viertelstündlich — nahm ich Probe aus dem Hauptgemisch, aber erst nach sechs Stunden wurde die Phenolphthaleïnlösung entfärbt; war nun in dem Controlgemisch für Farbenunterschied niemals eine Entfärbung eingetreten, so verschwand die rothe Farbe sämmtlicher Versuchsgemische zu gleicher Zeit sofort, so dass also Chlorkalium für das Leberhistozyn kein Hemmungsmolekül ist.

(^{m} = Minute, ^{h} = Stunde.)

Nr.	Chlorkalium		Wasser	Zeit	±
	ccm	%	ccm	h	
1	0	0	25	6	0
2	3	2,15	22	6	0
3	5	3,57	20	6	0
4	7	5,0	18	6	0
5	9	6,4	16	6	0
6	11	7,9	14	6	0
7	15	10,7	10	6	0
8	25	17,85	0	6	0

Zum weiteren Beweis eingetretener Spaltung wurden die Versuchsgemische nach sechs Stunden unter Zusatz von etwas Calcium-

carbonat einige Zeit digerirt, dann ausgepresst, das Filtrat auf dem Wasserbad unter Zugabe von ausgewaschenem und geglühtem Seesand eingedampft, wobei ein fast trocknes, grobes Pulver resultirte. Dieses wurde mit Aether öfter ausgezogen, um das Benzamid zu entfernen, der Rückstand durch Erwärmen von dem Aether befreit, in Wasser gelöst, die Lösung mit Phosphorsäure versetzt und mit Aetheralkohol ausgezogen, um die Benzoësäure mittelst Eisenchlorids nachzuweisen; die tief blutrothe Färbung betrachtete ich als maassgebend.

2. Versuche mit Formamid.

Der Nachweis von Ameisensäure war erbracht, wenn ammoniakalische Silberlösung durch das Reactionsproduct in der Wärme reducirt wurde. In meinen ersten Versuchsreihen gab ich für Formamid die Eigenschaft an, dass dasselbe ammoniakalische Silberlösung in der Wärme reducirt; das Präparat war von Merck-Darmstadt bezogen, zeigte eine schwach gelbliche Färbung; das nunmehr zur Verwendung gelangende Formamid bezog ich von Kahlbaum; es war absolut farblos und reducirte die Silberlösung erst nach längerem Sieden — jedenfalls auch nur in Folge seiner Zersetzung. Zwischen beiden Präparaten liegt zweifellos ein bedeutender Unterschied, und habe ich daher mit dem Formamid Kahlbaum Controlversuche ausgeführt, um festzustellen, ob auch dieses durch Leberhistozym zerlegt wird. Die Spaltung trat, wie weiter unten angegeben, sicher ein. Die Gemische wurden in ein Digestionsbad eingesetzt, da nach 18 Stunden bei Zimmertemperatur eine Abspaltung von Ameisensäure im Hauptversuch nicht nachzuweisen war, dann unter Zusatz von etwas Wasser und Natriumbicarbonat im Wasserbad bis zur Coagulation der Eiweisskörper erhitzt, die Flüssigkeit abgegossen, filtrirt und weiter eingedampft, der Rest mit Aetheralkohol zur Entfernung von Formamid und später auch von Chinin ausgeschüttelt — Natriumformat löst sich in demselben nicht auf — und das Aethergemisch schliesslich verdampft. Der so erhaltene Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit Salpetersäure schwach angesäuert, Silberlösung zugesetzt, mit Ammoniak alkalisch gemacht, um Fluorsilber in Lösung zu erhalten, und in einem Reagenzglas im Wasserbad erwärmt: eine Ausscheidung von metallischem Silber, durch graue oder dunkle Färbung erkennbar, konnte nur durch die Anwesenheit von Ameisensäure entstanden sein.

Eine Vorprüfung bei den Versuchen mit Chlorkalium führte ich in der Art aus, wie bei solchen mit Benzamid angegeben ist.

Nr.	Chlorkalium		Zeit
	ccm	%	h
1	0,0	0	24
2	2,0	1,45	24
3	5,0	3,57	24
4	9,0	6,42	24

Kaliumchlorid ist demnach bei der Einwirkung von Leberhistozym auf Formamid kein Hemmungsmolekül.

3. Versuche mit Helicin.

Die Wirkung des Histozyms der Schafleber auf Helicin tritt sehr schnell ein, denn nach fünf Minuten war bereits der charakteristische Geruch des Salicylaldehyds in dem Hauptversuch bemerkbar; aber in gleichen Zeiträumen war die Reaction bei den sechs angestellten Versuchen mit 3,0 bis 11 ccm Salzlösung, 2,15 bis 7,9 % KaCl entsprechend eingetreten, so dass ich noch Versuche bis 25 ccm der Lösung einleitete; da nun hierbei die Spaltung in derselben Zeit eintrat, ist als sicher anzusehen, dass Chlorkalium für das Histozym der Schafleber auf Helicin kein Hemmungskörper ist.

Nach den Beobachtungen von Grisson wird Helicin durch das Histozym der Leber vom Kaninchen und der Katze, aber nicht vom Hund gespalten.

Nr.	Chlorkalium		Wasser	Zeit	±
	ccm	%	ccm	m	
1	0	0,0	25	5	0
2	3	2,15	22	5	0
3	5	3,57	20	5	0
4	7	5,0	18	5	0
5	9	6,4	16	5	0
6	11	7,9	14	5	0
7	15	10,7	10	5	0
8	25	17,85	0	5	0

4. Versuche mit Salicin.

Eine eingetretene Spaltung wurde durch Eisenchloridlösung an der Blaufärbung nachgewiesen und erkannt; die Reaction führte ich in der Weise aus, dass nach gewissen Zeitperioden zu auf einer

Porzellanplatte befindlichen Tropfen einer äusserst verdünnten Eisenchloridlösung eine geringe, mit dem Glasstab entnommene Probe der Versuchsflüssigkeit gegeben wurde; da die Reaction zwischen Eisenlösung und Saligenin äusserst empfindlich ist, so konnte eine Spaltung des Salicins leicht erkannt werden; allein diese Farbenreaction wird bedeutend abgeschwächt, unsicher gemacht durch die sehr störenden, graugrünen Niederschläge, welche die Eisenlösung in reinen Leberauszügen bedingt. Ich versuchte darauf mit Glück, einen grossen Tropfen des Versuchsgemisches auf eine Porzellanplatte gebracht, diese auf einem siedenden Wasserbad zu erwärmen; es gerannen die Eiweisskörper, und zu der klaren Flüssigkeit fügte ich zunächst einen Tropfen Wasser und dann die Eisenlösung! Die Reaction konnte nun tadellos beobachtet werden. Auch ist das Fluornatrium störend, wie ich in einer früheren Arbeit mitgetheilt habe, aber ein genügender Zusatz von Eisenlösung lässt nach kurzer Zeit die Blaufärbung deutlich erkennen, wenn Saligenin vorhanden ist.

Zur Controle wurde stets ein Tropfen des Versuchsgemisches neben den Reactionsversuch auf die Porzellanplatte gesetzt.

Nr.	Chlorkalium		Wasser	Zeit	±	
	ccm	%	ccm	m	h m	
1	0	0,0	25	30	0	
2	5	3,57	20	480	+ 7 30	
3	9	6,4	16	—	—	Versuche unterbrochen
4	15	10,7	10	—	—	
5	25	17,85	0	—	—	

Nach Grisson spaltet Leber von Kaninchen das Salicin.

Weil das Salicin dem Helicin gegenüber auch im heissen Wasser sich schwer löst, so könnten sich demgemäss auch die Spaltungszeiten verlängern, aber schon Grisson berichtet, dass das Salicin ein sehr schwer spaltbarer Körper ist; im Hauptversuch (1) begann nach einer halben Stunde die erste deutliche Blaufärbung durch Eisenlösung, die nach weiteren fünf Minuten intensiver wurde. Bei Zusatz von 5 ccm Salzlösung trat selbst nach acht Stunden eine Reaction nicht ein und auch bei den übrigen Gemischen nicht; da nun die Versuche der vorgerückten Zeit wegen unterbrochen werden mussten, so wurden sie aufgekocht; am folgenden Tage, nach 22 Stunden, zeigte ein nicht gekochter Versuch, kühl gestellt, mit

Eisenlösung nach längerer Einwirkung eine schwache Blaufärbung, so dass eine bedeutende Hemmung zweifellos angenommen werden kann. In Folge dessen wurden nunmehr Versuche mit geringeren Salzzusätzen ausgeführt, und zwar mit 1, 2, 3 und 4 ccm; erst nach $1^{3}/_{4}$ Stunden trat in dem ersten Gemisch mit 1 ccm Salzlösung an der Berührungsfläche beider Tropfen eine entschiedene Blaufärbung ein, während eine solche in dem Versuch mit 2 ccm Salzlösung eine schwächere, mit 4 ccm keine Färbung zu beobachten war, die erst nach neun Stunden eintrat. Eine entschiedene Hemmung in der Wirkung des Leberhistozyms auf Salicin tritt zweifellos schon bei einem Zusatz von 1 ccm Salzlösung, d. h. 0,74 % Kaliumchlorid im Gemisch, ein, da im Hauptversuch (1) die Reaction sicher nach einer halben Stunde zu beobachten war; aber nach oben angegebenen Beobachtungen ist es eben schwer, genau und sicher den Hemmungspunkt in präciser Zeitangabe festzustellen, und es wäre also nur zu constatiren, dass mit steigendem Salzgehalt die Histozymwirkuug der Leber vom Schaf schnell und stark beeinflusst wird. Da nun meine Versuche ergeben, dass Salicin durch Schafleber zerlegt und die Spaltung durch die Eisenreaction bewiesen wird, so wurde ein grösserer Versuch mit 0,5 g Salicin eingeleitet, um das Saligenin durch Aether auszuziehen und durch Reactionen festzustellen, weil hierbei Salicin nicht gelöst wird. Um auch das die Eisenreactionen sehr störende Fluornatrium zu vermeiden, wurde zur Conservirung dem Gemisch etwas Chloroform zugefügt; das Versuchsgemisch blieb sechs Stunden in dem Digestionsbad, um möglichst viel Spaltungsproduct zu erhalten. Die nach dem Aufkochen abgepresste und filtrirte Flüssigkeit gab mit Eisenchloridlösung eine intensive Blaufärbung, deren Reinheit nur durch die mit gefällten Stoffe der Leber etwas gestört wurde. Nach dem Eindampfen, Ausziehen mit Aetheralkohol und Verdampfen dieser Lösung erhielt ich unter dem Mikroskop schöne Krystalle von Saligenin, welche bei Zusatz von Eisenchlorid dunkelblaue Lösung gaben.

5. Versuche mit Amygdalin.

Nach Grisson (S. 20) wird Amygdalin in den Organen des Thierkörpers mit alleiniger Ausnahme des Intestinaltractus nicht zersetzt und findet sich daher Blausäure in Folge von Gährungsprocessen nur im Darm. Wöhler und Frerichs[1]) bezeichnen

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65 S. 337. 1848.

das Amygdalin als ungiftig, übereinstimmend mit früheren Versuchen von Buchner; im Harn der Versuchshunde liess sich kein Amygdalin nachweisen. Auch Ranke bestätigt durch Versuche mit Kaninchen vorstehende Ansicht; dagegen gibt Ernest Reymond an, dass Amygdalin, in verschiedene Organe eingespritzt, zwar ungiftig wirkt und eine Stunde später im Harn auftritt; bei Injection in den Darmcanal tritt jedoch Vergiftung ein, und im Harn findet sich kein Amygdalin. Diese Resultate werden auch durch Morrigia und Ossi bestätigt. Grisson's Resultate stützen sich auf Fütterungsversuche; mit den Organen selbst hat er keine Versuche angestellt. Bei einer Digestion von 18 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur schien bei meinen Versuchen der Geruch nach Benzaldehyd einzutreten; allein zum sicheren Nachweis stellte ich das Gemisch in ein Digestionsbad, und nach einer Stunde und zwölf Minuten war der Geruch nach Benzaldehyd so deutlich, dass auch Andere, welche gar nicht wussten, um was es sich handelte, denselben sofort erkannten; ich kann also bei Verwendung von Schafleber die von Grisson angegebene Beobachtung, dass Amygdalin nur im Darm gespalten wird, nicht bestätigen. Da nur bei dem geringsten Zusatz von Salzlösung (5,0 ccm) der Geruch nach Benzaldehyd nicht eintrat, so wurden naturgemäss weitere Versuche und Zusätze nicht ausgeführt: Kaliumchlorid ist für Leber und Amygdalin ein entschiedenes Hemmungsmolekül.

b) Chininlösung.

1. Versuche mit Benzamid.

Da die Spaltung des Benzamids durch Kaliumchlorid nicht aufgehoben wurde, so kochte ich die Versuchsgemische nach sechs Stunden Digestionsdauer auf, presste ab und dampfte die Filtrate unter Zusatz von etwas Calciumcarbonat und Seesand auf dem Wasserbad zur Trockne ein; den Rückstand extrahirte ich, um Benzamid und Chinin zu beseitigen, mehrmals mit Aetheralkohol, nahm das Ungelöste mit Wasser auf, säuerte mit Phosphorsäure an und schüttelte mit Aether aus. Die ätherische Lösung reagirte stark sauer — Phosphorsäure geht bekanntlich nicht in den Aether über —, entwickelte auf Zusatz von Calciumcarbonat stark Kohlensäure, Eisenchloridlösung wurde schon in der Kälte, schneller beim schwachen Erhitzen dunkelroth gefärbt, ohne irgend eine Trübung

zu erleiden. Auf dem Objectschieber langsam verdunsten lassen, schieden sich auch aus dem Aetherauszug des fünften Versuches die langen prismatischen Nadeln der Benzoësäure aus, während die rhombischen Tafeln des Benzamids fehlten. Nach diesen Resultaten ist erwiesen, dass Chininchlorid auch in grösseren Mengen (3 %) für die Spaltungsfähigkeit des Histozyms der Schafleber auf Benzamid kein Hemmungsmolekül ist.

Nr.	Chininchlorid		Wasser	Zeit
	ccm	g	ccm	h
1	5	0,2	20	6
2	7	0,28	18	6
3	9	0,36	16	6
4	11	0,44	14	6
5	15	0,60	10	6

2. Versuche mit Formamid.

Es wurden jedem Versuch fünf Tropfen Formamid zugegeben; nach 24 Stunden wurden die Versuche unter Aufkochen unterbrochen, weil nach dieser Zeit eine Hemmung in der Spaltung des Formamids bei Gegenwart von Kaliumchlorid nicht eingetreten war. Die Filtrate bekamen einen Zusatz von Natriumbicarbonat, wurden eingeengt, durch Ausziehen mit Aetheralkohol von Formamid und Chinin befreit und wie sonst auf Ameisensäure geprüft; in sämmtlichen fünf Versuchsgemischen konnte dieselbe leicht durch Reduction von Silberlösung in den neutralen, schwach erwärmten Lösungen nachgewiesen werden; es wirkt also Chininchlorid nicht hemmend auf die Spaltungsfähigkeit des Leberhistozyms.

3. Versuche mit Helicin.

Das Histozym der Schafleber spaltet im Digestionsbad bereits nach fünf Minuten aus dem Helicin Salicylaldehyd ab; ein Zusatz von Chinin hemmt nun zwar ein Geringes die Spaltungsenergie, hebt sie jedoch nicht auf: bei einem Zusatz von 3 % dieses Satzes trat nach Verlauf von einer halben Stunde der charakteristische Geruch sehr stark auf.

4. Versuche mit Salicin.

Nach einer Digestionsdauer von acht Stunden war eine Abspaltung von Saligenin noch nicht nachzuweisen; erst nach 24 Stunden trat bei einem Zusatz von 5 ccm der 4%igen Chininlösung eine

äusserst schwache Bläuung durch Eisenlösung ein, und wurden daher die fünf Versuche im kochenden Wasserbad eine halbe Stunde erhitzt, die Filtrate mit etwas Salzsäure versetzt und dann Eisenlösung zugefügt: es trat bei den übrigen Versuchsgemischen keine Bläuung ein, so dass ich es als erwiesen ansehe, dass ein Zusatz von 0,3 % Chininchlorid = 1 % des Gemisches schon genügt, um eine absolute Hemmung auf die Spaltbarkeit des Leberhistozyms eintreten zu lassen.

Nr.	Chininchlorid		Wasser	Zeit
	ccm	%	ccm	h
1	5	0,7	20	24
2	7	1,0	18	24
3	9	1,2	16	absolute Hemmung
4	11	1,4	14	
5	15	2,0	10	

5. Versuche mit Amygdalin.

Wie aus den Hauptversuchen mit Leber und Amygdalin ohne Salzzusatz hervorgeht, tritt die Abspaltung von Benzaldehyd sehr langsam und spät ein; während nun Kaliumchlorid als ein entschiedenes Hemmungsmolekül zu betrachten ist, so hemmt Chininsalz, selbst bei einem Höchstzusatz von 3 %, die Spaltung wenig, denn nach zehn bis zwölf Stunden trat der unverkennbare Geruch nach Benzaldehyd in allen fünf Versuchsgemischen auf.

c) Ammoniumsulfatlösung.

Benutzt wurde eine 25 %ige Lösung von Ammonsulfat, und da die Mischungsverhältnisse sowie die Methode der Ausführung dieselbe wie bisher war, so sollen nur die Resultate angegeben werden.

1. Benzamid: Nach Verlauf von sechs Stunden war in den fünf Versuchsgemischen (2,15—10 % Salz enthaltend) Benzoësäure sicher nachzuweisen; eine Hemmung trat nicht ein.

2. Formamid: Die Spaltung tritt in Gemischen ohne jeglichen Salzzusatz nach 24 Stunden ein; bei einem Zusatz von 3 ccm Salzlösung = 2,15 % Ammonsulfat war beim Erwärmen mit Silberlösung eine schwache Reduction bemerkbar; mit 5 ccm Salzlösung blieb die Silberlösung völlig klar, so dass Ammonsulfat für die Spaltungsfähigkeit des Leberhistozyms auf Formamid ein absolutes Hemmungsmolekül ist.

3. Helicin: Nach Verlauf von fünf Minuten war, selbst bei einem Zusatz von 18,8 % Ammonsulfat, die Spaltung eingetreten; dieses Salz hemmt nicht.

4. Salicin ist, wie aus allen Angaben hervorgeht, schwer zersetzbar; im Originalversuch, ohne jedes fremde Hemmungsmolekül, tritt die Abspaltung von Saligenin in Dreiviertelstunde, bei Zugabe von Kaliumchlorid oder Chininchlorid jedoch erst in 8 bezw. 24 Stunden ein. Nach gleichfalls 24 Stunden wurden die Versuchskölbchen in siedendes Wasser gestellt, nach einer halben Stunde die Flüssigkeit abgepresst und auf Saligenin geprüft durch Ausziehen des Verdampfungsrückstandes mit Alkohol und Zugabe von Eisenchloridlösung: es trat keine Blaufärbung ein. Ammonsulfat ist für Leber und Salicin ein absolutes Hemmungsmolekül.

5. Amygdalin: Die Entwicklung von Benzaldehyd trat in sämmtlichen Versuchen nach wenigen Minuten gleichmässig ein; eine Hemmung überhaupt bewirkt Ammonsulfat in diesen Versuchsgemischen mit Leber und Amygdalin nicht.

C. Versuche mit Niere.

Die Methode bei diesen Versuchen wird sich zuweilen ändern müssen, da die beste Wirkung des Nierenhistozyms bei Gegenwart von Soda erfolgt; die Gemische bestanden aus 10,0 Nierenbrei, 0,35 Fluornatrium, 5 ccm Sodalösung (3 %) und wechselnden Mengen Salzlösung und Wasser. Wie bei meinen ersten Versuchen[1]) hervorgehoben wurde, lassen sich die Nierenauszüge ihres hohen Fettgehaltes wegen sehr schwer trocken eindampfen und die Lösungen schwer filtriren; ich fügte daher den Gemischen vor dem Eindampfen genügend reinen Seesand zu, und da bereits bei der Digestion etwas Soda beigegeben wurde, so mussten die Versuchsmischungen vor dem Ausschütteln mit Aether durch Phosphorsäure angesäuert werden, um etwa abgespaltene, an Natrium gebundene Säure wieder zu isoliren; es war also auch der bei den Leberversuchen angegebene Nachweis einer Abspaltung von Benzoësäure nicht zu führen. Besondere Angaben finden sich bei den einzelnen Versuchen.

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 89 S. 497. 1902.

a) Chlorkaliumlösung.

1. Versuche mit Benzamid.

Bei dieser Versuchsreihe war es nicht zu umgehen, nach einer gewissen Zeit den Hauptversuch durch Aufkochen zu unterbrechen und zu prüfen, ob eine Abspaltung von Benzoësäure erfolgt ist; diese Unterbrechung liess ich nach Verlauf von sechs Stunden eintreten, davon ausgehend, dass auch nach dieser Zeit das Leberhistozym spaltend auf Benzamid eingewirkt hatte. Das Gemisch wurde eine Viertelstunde in ein siedendes Wasserbad gestellt, dann abgepresst und im Filtrat auf Benzoësäure, wie oben angegeben, durch Eisenchloridlösung geprüft; die Eisenreaction trat zweifellos ein, wie auch beim Verdampfen des Aetherauszuges unter dem Mikroskop die Krystalle der Benzoësäure sicher erkannt wurden. Nach zehn Stunden untersuchte ich das Gemisch Nr. 1 mit dem geringsten Salzzusatz; da jedoch Benzoësäure nicht nachzuweisen war, so blieben die übrigen Versuche die Nacht über in dem Digestionsbad, und am nächsten Morgen war die Abspaltung der Benzoësäure in den vier Gemischen durch die Eisenreaction sowohl wie auch bei mikroskopischer Prüfung des ätherischen Verdampfungsrückstandes sicher festzustellen. Es verlangsamt also zwar Kaliumchlorid die Spaltung des Benzamids durch Schafsniere bedeutend, hebt sie jedoch nicht absolut auf.

Nr.	Chlorkalium		Soda	Wasser	Zeit
	ccm	%	ccm	ccm	h
1	0	0,0	5	20	6
2	3	2,15	5	17	24
3	5	3,57	5	15	24
4	7	5,0	5	13	24
5	9	6,4	5	11	24
6	11	7,9	5	9	24

2. Versuche mit Formamid.

In diesem Archiv Bd. 89, S. 497 schrieb ich bei den Versuchen mit Nieren und Formamid: „Der ätherische Verdampfungsrückstand enthielt kein Formamid mehr, und bei der Prüfung des ungelösten Rückstandes auf Ameisensäure trat nur eine äusserst schwache Opalisirung als Silberausscheidung beim Erhitzen ein; ich will daher unentschieden lassen, ob das Formamid in den Nieren vollständig zersetzt wird oder während der Versuchsarbeit flüchtig geworden ist, neige jedoch mehr zu der ersten Annahme.“ Wie schon bei den

Leberversuchen gegenwärtiger Arbeit angegeben, sind die verwendeten Formamid Merck und Kahlbaum ganz verschiedener Art, wenngleich aus beiden durch Leberhistozym Ameisensäure abgespalten wurde; der Sicherheit wegen leitete ich jedoch einen grösseren Controlversuch mit Nieren ein, um den oben angedeuteten Zweifel möglichst zu beseitigen. Das schwach durch Soda alkalisch gemachte Gemisch kam 24 Stunden in das Digestionsbad von 38° C.; der abgepressten Flüssigkeit wurde noch etwas Natriumbicarbonat zugegeben und sie dann auf dem Wasserbad mit Seesand eingedampft. Der Rückstand, öfter mit Alkohol ausgezogen, um Formamid zu entfernen, wurde mit 55 %igem Alkohol ausgeschüttelt, wobei zwar das Format, aber nicht Fluornatrium in Lösung ging; nach Zugabe von etwas Salpetersäure und ammoniakalischer Silbernitratlösung stellte ich das Reagenzglas mit der Lösung in das Digestionsbad: eine eintretende Reduction konnte nur durch abgespaltene Ameisensäure bewirkt worden sein; allein diese Reduction erfolgte nicht. Aber auch den Alkohol, welcher das unzerlegte Formamid enthalten musste, prüfte ich hierauf; er wurde mit etwas Salpetersäure angesäuert, mit ammoniakalischer Silberlösung versetzt und erwärmt: es zeigte sich hierbei, dass eine dunkle Färbung, hervorgerufen durch reducirtes Silber, nicht eintrat und selbst nach dem längeren Aufkochen die Lösung vollständig klar blieb. Ich muss also als erwiesen annehmen, dass Formamid durch das Nierenhistozym vollständig zerlegt wird, weil weder Ameisensäure noch Formamid in dem Gemisch nachzuweisen waren.

Nach der angegebenen Methode war nach Verlauf von 24 Stunden in allen Versuchsgemischen Ameisensäure nachweisbar, und da die Färbung der Lösungen, welche Silbernitrat enthielten, mit der Zunahme an Salzlösung beim Erwärmen dunkler wurden, so ist anzunehmen, dass die Wirkung des Histozyms insofern immer mehr abnahm, als die gebildete Ameisensäure nicht weiter zerlegt werden konnte. Kaliumchlorid ist für Nierenhistozym auf Formamid höchstens ein verzögerndes, aber kein absolutes Hemmungsmolekül.

(Siehe die Tabelle auf S. 250.)

3. Versuche mit Helicin.

In sämmtlichen Versuchsgemischen trat nach gegenseitiger Einwirkung von 28 Stunden, d. h. im Versuch ohne Salzzusatz und solchen mit Kaliumchlorid, der Geruch nach Salicylaldehyd auf, dass also eine Verzögerung durch die Salzlösung nicht bewirkt wurde.

enthaltend, wurde zu 1/8 eingedampft, mit etwas Sodalösung versetzt, um Chinin auszufällen, das Filtrat eingeengt, mit Salpetersäure versetzt und dann mit ammoniakalischer Silberlösung auf Formamid geprüft: bei längerem Kochen trat eine schwache Bräunung durch reducirtes Silber ein. Nach 48 Stunden wurden die übrigen Versuchsgemische in ein kochendes Wasserbad eingestellt und auf Ameisensäure geprüft: in keinem Versuch wurde solche gefunden; unter Bezugnahme auf das Resultat im ersten Versuch ist als bewiesen anzusehen, dass bei 0,3 % Chininzugabe eine absolute Hemmung eintritt. In den alkoholischen Auszügen fand sich noch Formamid vor.

3. Versuche mit Helicin.

Aus den Versuchen von Grisson geht hervor, dass Helicin durch Hundeniere gespalten wird, die Gegenwart von 0,025 % Chinin jedoch theilweise die Wirkung des Histozyms vollständig aufhebt, theilweise nicht. Diese auffallende Erscheinung dürfte vielleicht in der Ansicht Nasse's ihre Erklärung finden, dass die Wirkung des Histozyms selbst eine andere sein kann, je nachdem das Organ ein zu junges oder auch ein krankhaftes gewesen sein kann, wenn eine Hemmung bei Gegenwart von Chinin beobachtet worden ist; in diesem Fall dürfte schon das Histozym unwirksam gewesen sein.

Es wurden sechs Versuche eingeleitet; die Einwirkung ohne Chininzusatz erfolgte nach 28 Stunden; da nun selbst nach 48 Stunden in keinem der Versuche, 0,2—0,6 % Chininchlorid enthaltend, eine Spaltung des Helicins eingetreten war, so gilt das Chinin für Helicin als ein absolutes Hemmungsmolekül; die Beobachtung Grisson's, dass Hundeniere periodisch das Helicin spalten soll, bleibt also auffällig.

c) Ammoniumsulfatlösung.

Die Lösung enthielt 25 % des Salzes.

1. Versuche mit Benzamid.

Davon ausgehend, dass Kaliumchlorid die Wirkung des Nierenhistozyms auf Benzamid verzögert, Chinin dieselbe absolut hemmt, andererseits Ammonsulfat für Leber und Formamid ein absolutes Hemmungsmolekül ist, so darf wohl angenommen werden, dass dieses Salz auch bei Nieren einen hemmenden Einfluss haben könnte, und unterbrach ich nach 24 Stunden den Versuch mit dem geringsten

Salzzusatz durch Einstellen in ein siedendes Wasserbad. Die Flüssigkeit wurde durch Abpressen von den festen Theilen getrennt und auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand mit Alkohol öfter ausgezogen, um Benzamid zu entfernen, dann in 55 %igem Alkohol gelöst, welcher Natriumfluorid zurücklässt, die Lösung auf Benzoësäure weiter untersucht; mit Phosphorsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt, wurde dieser verdampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und diese Lösung nach Verdünnen mit Wasser direkt mit Eisenchloridlösung versetzt: es trat sofort die rothe Reactionsfärbung ein, die beim Erwärmen intensiver wurde. Nach weiteren zwölf Stunden sind auch die übrigen Versuche durch Einstellen in heisses Wasser unterbrochen worden, und in allen war Benzoësäure zweifellos nachzuweisen.

Da Nierenhistozym als solches nach sechs Stunden Benzamid verseift, so wirkt demnach Ammonsulfat nur verzögernd auf die Spaltungsenergie ein.

Nr.	Ammonsulfat		Soda	Wasser	Zeit
	ccm	%	ccm	ccm	h
1	0	0,0	5	20	6
2	3	2,15	5	17	24
3	5	3,57	5	15	36
4	7	5,0	5	13	36
5	9	6,4	5	11	36
6	11	7,9	5	9	36

2. Versuche mit Formamid.

Das Histozym der Schafsniere spaltet aus Formamid nach Einwirkung von 24 Stunden Ameisensäure ab; in Folge dessen wurde nach dieser Zeit der Versuch mit geringstem Salzgehalt durch Einstellen in heisses Wasser unterbrochen, die durch Abpressen erhaltene Flüssigkeit weiter behandelt, wie bei den Versuchen mit Benzamid angegeben, und auf Ameisensäure geprüft. Es trat durch ammoniakalische Silberlösung beim Erwärmen erst nach einiger Zeit eine schwache Reduction ein, welche die Anwesenheit von Ameisensäure bewies. Die Versuche mit steigender Zugabe von Ammonsulfat zeigten eine steigend schnellere und auch intensivere Reduction, so dass also die gleiche Erscheinung eintrat wie bei den Versuchen mit Kaliumchlorid: Nierenhistozym spaltet nicht nur Ameisensäure ab, sondern zerlegt sie auch vollständig, und die eintretende schnellere Reduction der Silberlösung mit steigendem Salzgehalt lässt die An-

sicht als gerechtfertigt erscheinen, dass hierbei eine starke Verzögerung der Histozymwirkung eingetreten ist.

3. Versuche mit Helicin.

Helicin wird durch Niere schwer gespalten, erst nach Einwirkung von 20 Stunden tritt der Geruch nach Salicylaldehyd auf, und auch die Gemische mit 2,15 und 3,75 % Ammonsulfat zeigten die eingetretene Spaltung; bei dem Versuch mit 5 % Salzzusatz trat die Verseifung nach 25, bei dem fünften Versuch nach 30 Stunden ein; am zweiten Versuchstage, also nach 36 Stunden, war auch in den beiden letzten Gemischen der Geruch nach Salicylaldehyd unverkennbar. Da nun bei den Versuchsgemischen mit Kaliumchlorid die Spaltungszeit eine längere — 28 Stunden —, aber bei sämmtlichen Gemischen die gleiche war, so ist die hemmende Wirkung des Ammonsulfates um so deutlicher zu erkennen.

Nr.	Ammonsulfat		Soda	Wasser	Zeit
	ccm	%	ccm	ccm	h
1	0	0	5	20	20
2	3	2,15	5	17	20
3	5	3,75	5	15	20
4	7	5,0	5	13	25
5	9	6,4	5	11	30
6	15	11,25	5	5	36
7	20	15,0	5	0	36

Nachstehende Tabelle gibt eine Uebersicht über den Wirkungswerth der Hemmungsmoleküle Kaliumchlorid, Chininchlorid und Ammoniumsulfat, sowie die Angaben der Zeitintervalle; bei diesen zeigt die obere Zahl die Spaltungszeit des Ferments ohne Salzzusatz, die untere die Zeit bei höchstem Salzgehalt an; ferner bedeutet:

+ = absolute Hemmung,
— = negative Hemmung,
? = verzögerte Hemmung,
0 = ohne Einwirkung,
h = Stunde,
m = Minute.

Kaliumchlorid. (25 %ige Lösung.)

Ferment	Benzamid	Zeit	Formamid	Zeit	Helicin	Zeit	Salicin	Zeit	Amygdalin	Zeit
Emulsin . .	0		0		—	2 m, 2 m	?	45 m, 133 m	—	4 m, 3 m
Leber . . .	—	6 h, 6 h	—	24 h, 24 h	—	5 m, 5 m	?	30 m, 18 h	+	
Niere . . .	?	6 h, 24 h	?	24 h	—	28 h	0		0	

Chininchlorid. (4 %ige Lösung.)

Ferment	Benzamid	Zeit	Formamid	Zeit	Helicin	Zeit	Salicin	Zeit	Amygdalin	Zeit
Emulsin . .	0		0		?	5 m, 10 m	?	45 m, 109 m	—	4 m, 5 m
Leber . . .	—	6 h, 6 h	—	24 h, 24 h	?	5 m, 35 m	+	24 h, absol.	?	10 h, 12 h
Niere . . .	+		+		+		0		0	

Ammoniumsulfat. (25 %ige Lösung.)

Ferment	Benzamid	Zeit	Formamid	Zeit	Helicin	Zeit	Salicin	Zeit	Amygdalin	Zeit
Emulsin . .	0		0		—	4 m, 5 m	?	45 m, 180 m	—	4 m, 6 m
Leber . . .	—	6 h, 6 h	+		—	5 m, 5 m	+		—	4 m
Niere . . .	?	6 h, 36 h	?	24 h, 36 h	?	20 h, 36 h	0		0	

Nach diesen Versuchsresultaten stehen wir nun vor der Frage: „Ist anzunehmen, dass die verwendeten Fermente als solche einheitlich oder als Fermentgemische gewirkt haben“ und können eine positiv bejahende Antwort nicht geben; es bleibt also die Frage des „Fermentgemisches“ für diese Fälle noch offen; denn, vergleicht man die Wirkung der verschiedenen Hemmungsmoleküle mit einander, so tritt zwar eine auffallende Gleichmässigkeit in den Verseifungszeiten, in der Verseifungsenergie auf, die aber nicht so viel Anhaltspunkte gibt, um eine einwandfreie Annahme für Fermentgemische auszusprechen. Der Ansicht Nasse's, dass die Unterschiede möglicher Weise von einem Jugendzustand oder einer Krankheit des Organes abhängig sein könnte, kann ich nicht ganz zustimmen; sollte wirklich in den Organen selbst der Gehalt an Histozym

schwanken, so wäre dieser wohl mehr auf die verschiedene Ernährung des betreffenden Thieres zurückzuführen — d. h. Organe besser genährter Thiere dürften entschieden mehr, weniger gut genährter dagegen eine geringere Menge wirksames Histozym enthalten. —

Während ich noch mit den Versuchen vorstehender Arbeit beschäftigt war, hat der Tod den unermüdlichen Forscher, Herrn Prof. Dr. Otto Nasse abberufen. Mit dem Heimgang dieses edlen Menschen habe ich einen unersetzlichen Verlust erlitten; Nasse war mir ein väterlicher Freund in schweren Zeiten, ein vorzüglicher Lehrer, ein treuer Führer und Berather, der mich beglückte mit seinem vollen Vertrauen, seine Gedanken und Ideen auf chemisch-physiologischem Gebiet ausführen zu dürfen, seit es ihm nicht mehr möglich war, dieselben selbst zu bearbeiten. Durch Herrn Prof. Dr. Langendorff ist in diesem Archiv[1]), von Herrn Prof. Dr. Kobert[2]) ein so getreues Lebensbild Nasse's gegeben worden, dass jedes Hervorheben seiner Eigenschaften als Forscher, Lehrer und Mensch unnöthig ist; stets jeden Dank humoristisch, aber entschieden abweisend, konnte ich mich in dem jahrelangen persönlichen Verkehr niemals in diesem Sinne äussern, und so möchte ich ihm an dieser Stelle über das Grab hinaus meinen aufrichtigsten Dank, mein unvergessliches Gedenken nachrufen.

1) Bd. 101 S. 1. 1904.

2) Zeitschr. f. Krankenpflege 1903.

(From the R. Spreckels Physiological Laboratory of the University of California, Berkeley, Cal.)

Ueber Befruchtung, künstliche Parthenogenese und Cytolyse des Seeigeleis.

Von

Jacques Loeb.

I.

In meinen früheren Mittheilungen über die künstliche Parthenogenese habe ich die Bedeutung derselben für die Analyse des natürlichen Befruchtungsvorganges wenig berücksichtigt. Es kam mir in erster Linie darauf an, mich davon zu überzeugen, dass es allgemein möglich ist, durch bestimmte physikalisch-chemische Mittel das unbefruchtete Ei zu zwingen, sich zu einer Larve zu entwickeln. Die Frage, ob der Eintritt des Spermatozoons in das Ei ähnliche Aenderungen in demselben hervorruft wie diejenigen, welche durch die specifischen Mittel zur künstlichen Parthenogenese in demselben eintreten, blieb zunächst unberücksichtigt. Es sind aber allmählich so viele Erfahrungen über die künstliche Parthenogenese gesammelt worden, dass die Frage nach dem Zusammenhang der künstlichen Parthenogenese und der Samenbefruchtung in Angriff genommen werden darf.

Ich habe schon früher darauf hingewiesen, dass die Eier verschiedener Thierformen einen verschiedenen Grad der Tendenz zur Parthenogenese zeigen. Die Eier der Seesterne sind im Stande, wie ich schon voriges Jahr für Asterias mittheilte[1]), und wie ich in diesem Jahr auch für Asterina festgestellt habe, sich ohne jeden nachweisbaren äusseren Eingriff zu normalen Larven zu entwickeln. Durch künstliche Eingriffe vermehren wir nur die Zahl der Eier, welche sich parthenogenetisch zu entwickeln im Stande sind. Die Eier der Seeigel dagegen besitzen, wie die am Stillen Ozean, am

---

1) Pflüger's Archiv Bd. 99 S. 323. 1903.

Atlantischen Ozean und in Neapel ausgeführten Versuche beweisen, nur eine geringe Tendenz zur parthenogenetischen Entwicklung; man sieht hier niemals, dass ein Ei ohne bestimmte äussere Eingriffe sich zu entwickeln vermag.

Die Mittel nun, durch welche die Seeigeleier gezwungen werden können, sich zu Larven zu entwickeln, sind sehr eng begrenzt, und ich habe bisher nur ein einziges gefunden, das zu Resultaten führt, nämlich die Erhöhung des osmotischen Druckes der umgebenden Lösung. Es ist am einfachsten, die Concentration relativ hoch zu wählen und die Eier nur für beschränkte Zeit in der Lösung zu lassen. Bringt man sie dann in normales Seewasser zurück, so fangen sie an, sich zu entwickeln. Bei richtiger Wahl der osmotischen Druckerhöhung und bei passend gewählter Expositionsdauer entwickeln sich in dem Falle die meisten Eier zu Larven.

Ich habe mich ferner durch Versuche überzeugt, dass die Uebertragung der Eier aus der hypertonischen Lösung in normales Seewasser nur dann nöthig ist, wenn die Concentrationserhöhung des Seewassers beträchtlich ist.

Wie ich früher gefunden hatte[1]), und wie ja selbstverständlich ist, wirkt eine Erhöhung der Concentration des Seewassers über eine gewisse Grenze hemmend auf die Furchung und Entwicklung des Seeigeleis. Man kann aber durch vorsichtiges Probiren eine Concentrationserhöhung finden, die nicht hoch genug ist, um die Entwicklung des Eis in den ersten 24 Stunden zu unterdrücken, und die doch ausreicht, um wenigstens bei einem kleinen Procentsatz der Eier künstliche Parthenogenese hervorzurufen. In solchen hypertonischen Lösungen habe ich unbefruchtete Seeigeleier sich zu schwimmenden Blastulis entwickeln sehen, ohne dass es nöthig gewesen wäre, die Eier aus der Lösung herauszunehmen und in normales Seewasser zurückzubringen[2]). Diese Thatsache ist von theoretischer Bedeutung, weil sie beweist, dass die Wasserabgabe von Seiten des Eis von grösserer Bedeutung ist für die künstliche Parthenogenese als das Eindringen von Wasser, wenn das Ei in das normale Seewasser zurückgebracht wird.

Dass dieser Schluss richtig ist, wird dann weiter dadurch bewiesen, dass es nicht gelingt, eine parthenogenetische Entwicklung

---

1) Journ. of Morphology vol. 7 p. 253. 1892.

2) American Journal of Physiology vol. 4 p. 178. 1900.

oder Furchung dadurch hervorzurufen, dass man unbefruchtete Eier aus normalem Seewasser in verdünntes Seewasser bringt und sie hier dauernd oder vorübergehend lässt. Ich habe viele derartige Versuche angestellt, und alle fielen absolut negativ aus. Wenn das Eindringen von Wasser in das unbefruchtete Ei der wesentliche Umstand wäre, der die Entwicklung bei der künstlichen Parthenogenese hervorruft, so müsste es gelingen, wenigstens einen Anfang der Entwicklung zu beobachten, wenn man Eier aus normalem in verdünntes Seewasser bringt, was aber, wie gesagt, nicht der Fall ist.

Wir kommen also zu dem Schluss, dass die Wasserabgabe von Seiten des Eis der wesentliche Umstand bei der künstlichen Parthenogenese ist, welche durch Concentrationserhöhung des Seewassers hervorgerufen wird.

Ich habe bis jetzt kein anderes Mittel gefunden, durch welches es gelingt, schwimmende Larven aus Seeigeleiern zu gewinnen. Wenn man die Eier dauernd in alkalisches Seewasser bringt, so fangen sie an, sich zu furchen, aber die Eier entwickeln sich nie zu Larven, auch wenn man sie nachher in normales Seewasser zurückbringt. Ebenso kann man Ansätze zur Entwicklung, d. h. die ersten Furchungsvorgänge, beobachten, wenn man die Eier vorrübergehend in schwach saures Seewasser bringt. Die Angabe anderer Autoren, dass sie gelegentlich Larven mit Säure hervorgebracht haben, haben mich nie überzeugt, und ich kann mich des Verdachts nicht erwehren, dass die betreffenden Autoren parasitische Organismen, die sich in den Seeigeln finden, und die aus dem Circulationssystem oder aus dem Darm in die Eiculturen geriethen, für Seeigellarven gehalten haben.

Die Möglichkeit, durch Wasserentziehung unbefruchtete Eier zur Entwicklung zu bringen, scheint ziemlich allgemein verbreitet zu sein. Im letzten Jahre gelang es mir, auf diese Weise aus den unbefruchteten Eiern verschiedener Mollusken (Lottia gigantea und verschiedener Arten von Acmaea) schwimmende Larven hervorzubringen[1]), nachdem Kostanecki[2]) schon vorher gezeigt hatte, dass bei Mactra auf diesem Wege die ersten Forschungen hervorgerufen werden können.

Bei Anneliden hat Fischer künstliche Parthenogenese durch

1) University of California Publications, Physiology vol. 1. 1903.

2) Bulletin de l'Acad. des Sciences. Krakau 1902.

vorübergehende Erhöhung des osmotischen Druckes des Seewassers bei Nereis limbata hervorgerufen[1]. und **Bullot** hat ähnliche Versuche bei einer Form von Ophelia angestellt[2]. Bei Wirbelthieren hat **Bataillon** eine Reihe von Furchungsvorgängen im unbefruchteten Ei von Fröschen und Petromyzon auf demselben Wege erzwungen[3].

Es ist aber zu beachten, dass, obwohl die osmotische Methode bei manchen Formen die einzige und bei vielen die beste ist, durch welche künstliche Parthenogenese erzielt werden kann, es dennoch bei gewissen Formen andere wirksame Methoden der künstlichen Parthenogenese gibt. Es unterliegt keinem Zweifel, dass Zusatz einer kleinen Quantität eines beliebigen Kaliumsalzes zum Seewasser die Eier von Chaetopterus zur Entwicklung bringt[4], und dass das Gleiche durch Calciumsalze für Amphitrite[5] geleistet wird. Aber in diesen beiden Fällen ist die Entwicklung der Larven eine abnorme; die Eier entwickeln sich **ohne Zelltheilung** in schwimmende Larven. Ich hatte das schon beobachtet, und **Frank Lillie** hat das durch cytologische Untersuchung der Eier über jeden Zweifel erhoben[6]. Bei den Seesterneiern führt vorübergehender Zusatz von etwas Säure zum Seewasser dazu, die Zahl der sich parthenogenetisch entwickelnden Eier zu vermehren[7]. Aber die Entwicklung erfolgt hier durch Kern- und Zelltheilung, wenn auch gelegentlich die Zelltheilung hinter der Kerntheilung eine Zeit lang zurückbleiben mag[8].

Während also die osmotische Druckerhöhung des Seewassers

---

1) **Fischer**, American Journal of Physiology vol. 9. 1903.

2) **Bullot**, Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 18 S. 161. 1904.

3) **Bataillon**, Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 18. 1904.

4) **Loeb**, American Journal of Physiology vol. 4 p. 423. 1901.

5) **Fischer**, American Journal of Physiology vol. 7 p. 301. 1902.

6) F. **Lillie**, Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 14 S. 477. 1902.

7) Ich möchte **Delage** gegenüber daran festhalten, dass jede beliebige organische wie anorganische Säure diese Wirkung hat, und dass die von ihm beobachtete Wirkung der Kohlensäure nur ein specieller Fall der allgemeinen Säurewirkung ist.

8) Es ist durchaus irrig, zu behaupten, dass jeder Eingriff die Seesterneier zur parthenogenetischen Furchung veranlasst. Dieser Irrthum ist dadurch veranlasst, dass ein gewisser Procentsatz der Eier (falls sie reif sind) sich **ohne** äusseren Eingriff entwickeln kann, was bisher ziemlich allgemein übersehen worden ist.

nicht die einzige Methode ist, durch welche unbefruchtete Eier zur Entwicklung von Larven veranlasst werden können, so ist sie doch die allgemeinste. Es scheint ferner, dass die durch Concentrationserhöhung veranlasste Entwicklung der unbefruchteten Eier mehr derjenigen gleicht, welche durch das Eindringen von Spermatozoen veranlasst ist. Das legt den Gedanken nahe, dass eine weitere Analyse des Vorgangs der osmotischen Befruchtung vielleicht eine weitere Uebereinstimmung mit den bei der normalen Befruchtung zu beobachtenden Vorgängen ergeben wird. Dieser Gedanke gab die Veranlassung zu den im Folgenden mitzutheilenden Versuchen.

II.

Die Befruchtung des Seeigeleis durch ein Spermatozoon ist dadurch charakterisirt, dass das Ei eine Befruchtungsmembran bildet. Bei der durch Concentrationserhöhung des Seewassers veranlassten parthenogenetischen Entwicklung desselben Eis tritt keine Membranbildung ein. Dieser Unterschied ist so charakteristisch, dass er zur Meinung führen könnte, dass der Vorgang der osmotischen Befruchtung nur wenig mit dem Vorgang der Samenbefruchtung gemein habe.

Ich habe den Vorgang der Membranbildung beim Seeigelei nach dem Eindringen des Spermatozoons näher untersucht. Unter gewöhnlichen Umständen geht der Vorgang plötzlich vor sich. Nach ein bis drei Minuten nach dem Zufügen des Samens zu den Eiern sieht man jedes Ei plötzlich mit einer Membran umgeben. Wie der Process der Membranbildung vor sich geht, und was die Membran ist, lässt sich in solchen Fällen nur errathen. Ich habe aber gefunden, dass Eier von Strongylocentrotus, welche in Seewasser 24 Stunden lang vor der Befruchtung gelegen hatten, die Membran langsamer bilden, so dass man hier den Mechanismus des Vorgangs verfolgen kann. Bei solchen Eiern springt häufig die Membran nicht allseitig hervor, sondern man sieht, dass nach dem Zusatz des Samens an der Oberfläche der Eier sich Blasen bilden, die nachher verschmelzen und dann die normale Befruchtungsmembran bilden. Die Blasenbildung besteht aber in dem Auspressen (oder der Secretion unter Druck?) von wässeriger Flüssigkeit durch das Protoplasma, wodurch die feste Oberflächenlamelle, womit das Ei umgeben ist, an der betreffenden Stelle in die Höhe gehoben wird. Indem eine solche Secretion an der ganzen Oberfläche stattfindet oder die

Menge der ausgeschiedenen Flüssigkeit zunimmt, wird schliesslich die feste Oberflächenlamelle überall von dem Protoplasma des Eis abgehoben und bleibt von letzterem durch eine relativ dicke Flüssigkeitsschicht getrennt. Unter normalen Umständen erfolgt die Secretion dieser Flüssigkeit stürmisch genug, um die Oberflächenlamelle gleichzeitig überall vom Ei abzuheben.

Der Umstand, dass die Flüssigkeit unter Druck abgeschieden wird, bedingt die runde, meist genau kugelförmige Oberfläche der Membran. Eine der wesentlichen Wirkungen der Samenbefruchtung besteht also in dem Auspressen von Flüssigkeit aus dem Ei.

Das ist aber vielleicht nur eine Phase des Vorganges. Ich habe schon vor zehn Jahren die Thatsache mitgetheilt, dass eine Wirkung des Eintritts des Spermatozoons in das Seeigelei in einer Erhöhung der Quellungsfähigkeit des letzteren besteht. Damals schrieb ich diesen Vorgang einer osmotischen Druckzunahme im Ei in Folge des Sameneintrittes zu und versuchte den Vorgang der Eibefruchtung mit dem der Muskelreizung in Parallele zu setzen, da der letztere ja auch eine Wasseraufnahme von Seiten des Muskels zur Folge hat[1]. Aber ich bin zu der Ansicht gekommen, dass die Wasseraufnahme und Wasserabgabe in thierischen Organen nicht ausschliesslich durch osmotische Kräfte bedingt ist. Was nun aber auch die Kräfte sein mögen, welche den Flüssigkeitsaustausch der Gewebe bedingen, es ist möglich, dass bei der Befruchtung eine Flüssigkeitsaufnahme durch das Ei stattfindet und sicher, dass unmittelbar darauf ein Auspressen von Flüssigkeit von Seiten des Eis erfolgt.

Man muss nun berücksichtigen, dass der Vorgang der Samenbefruchtung sehr rasch verläuft, während die Einleitung der künstlichen Parthenogenese ein sehr langsamer Vorgang ist. Der ganze Charakter der Membranbildung ist nur verständlich, wenn plötzlich eine sehr ausgiebige Secretion von Wasser an der Grenze von Protoplasma und Oberflächenhaut des letzteren stattfindet. Bei den gewöhnlichen Versuchen über die künstliche Parthenogenese der Seeigeleier wird der osmotische Druck des Seewassers nur um etwa

---

1) Loeb, dieses Archiv Bd. 55 S. 525. 1894, sowie Woods Holl Lectures, delivered 1893. Boston, Ginn & Co., 1894. Schücking, der neuerdings ebenfalls Beobachtungen über die Wasseraufnahme des Eis unmittelbar nach der Befruchtung mitgetheilt hat, scheint meine Arbeiten über den Gegenstand übersehen zu haben. Schücking, dieses Archiv Bd. 97 S. 58. 1903.

30—50 % erhöht. Es war desshalb zu vermuthen, dass bei höherem osmotischem Druck auch die Aenderungen im Ei stürmischer verlaufen würden, und dass es unter diesen Umständen auch vielleicht zur Membranbildung beim unbefruchteten Ei kommen würde. Diese Vermuthung bestätigte sich.

Die Versuche wurden in concentrirten Lösungen von Salzen und von Rohrzucker angestellt.

Bringt man unbefruchtete Eier von Strongylocentrotus purpuratus in eine $2^1/_2$ bis $1^1/_2$ N Kochsalzlösung, so tritt in kurzer Zeit eine Membranbildung ein, der häufig, aber nicht immer eine Cytolyse des Eis folgt. Die Membranbildung erfolgt in derselben Weise wie bei der Befruchtung. Manchmal erfolgt die Flüssigkeitssecretion ganz gleichmässig an der gesammten Oberfläche des Eiprotoplasmas zwischen diesem und der Oberflächenlamelle, welche das unbefruchtete Ei umgibt. In dem Falle wird die Membran allseitig plötzlich abgehoben, wie bei der normalen Befruchtung. Manchmal aber sieht man auch hier den Vorgang der Membranbildung in Etappen vor sich gehen, d. h. an einzelnen Stellen der Oberfläche erfolgt eine Secretion, wodurch an dieser Stelle die Oberflächenlamelle in der Form einer kleinen Blase abgehoben wird; dann findet der Vorgang an anderen Stellen statt, bis schliesslich die Oberflächenlamelle überall abgehoben ist und die runde, homogene, charakteristische Befruchtungsmembran gebildet ist. Meist aber bleibt der Process hierbei nicht stehen, sondern es erfolgt nach der Membranbildung eine Cytolyse des Eis, d. h. das Ei verliert sein Pigment und seine Structur und wird in einen blassen Schatten verwandelt. Dabei nimmt es stark an Volumen zu.

Dieselben Wirkungen übt auch eine concentrirte Rohrzuckerlösung aus. In $2^1/_2$ N und 2 N Rohrzuckerlösungen treten dieselben Erscheinungen ein.

Es ist kaum nöthig, zu bemerken, dass die Bedingungen für diesen Versuch sich in der verschiedensten Weise variiren lassen. Je nach der Concentration der Lösung verlaufen die Erscheinungen mehr oder weniger stürmisch. Auch mit der Natur der Lösungen ändert sich die Erscheinung. Da ich aber den Einfluss der chemischen Natur der Substanz auf die Cytolyse einer systematischen Untersuchung zu unterziehen beabsichtige, so will ich hierauf an dieser Stelle nicht näher eingehen.

Der Process der Membranbildung in den concentrirten Lösungen

verläuft in zwei Phasen. Zuerst tritt ein Schrumpfen des Eis ein, zweifellos eine Folge des Wasserverlustes; dann folgt ein mehr oder weniger deutliches Schwellen des vorher geschrumpften Eis. Dass dieses Schwellen aber ausnahmslos erfolgt, vermag ich nicht mit Bestimmtheit zu behaupten. Nach Ablauf des Schrumpfens und nach dem Beginn des Schwellens tritt die Membranbildung ein. Es sieht aus, als suche das Ei sich des bei der Schwellung eintretenden Wassers durch Secretion zu entledigen.

Nach der Bildung der Membran folgt fast ausnahmslos, manchmal unmittelbar, oft nach einem längeren Intervall die Cytolyse des Protoplasmas des Eis. Dieser Vorgang erfolgt meist, wenn nicht immer mit einer sehr grossen Volumzunahme des Eis.

Es ist eine auffallende Erscheinung, dass in diesen Versuchen die Cytolyse meist bei solchen Eiern erfolgt, die eine Membran gebildet haben. Das veranlasste mich, zu untersuchen, ob befruchtete Eier — welche unter dem Einfluss des Spermatozoons eine Membran gebildet haben — nicht rascher und in grösserer Zahl der Cytolyse unterliegen als die unbefruchteten Eier. Das ist in der That der Fall. Um das zu zeigen, kann man sogar Lösungen benutzen, welche mit dem Seewasser nahezu oder völlig isotonisch sind. Bringt man beispielsweise frisch befruchtete Seeigeleier in ein $^5/_8$ M Lösung von Na_2SO_4, so wird man nach $1^1/_2$ Stunden eine grosse Zahl, vielleicht die Hälfte aller Eier cytolisirt finden. Bringt man unbefruchtete Eier in dieselbe Lösung, so tritt selbst in viel längerer Zeit (24 Stunden) nur bei einem sehr kleinen Procentsatz der Eier Cytolyse ein.

Es wird vielleicht Manchem paradox erscheinen, dass die Eier in einer 2 M Lösung eines Salzes oder von Rohrzucker nach anfänglichem Schrumpfen alsbald anfangen, zu quellen. Dieses paradoxe Verhalten scheint aber sehr verbreitet zu sein. Ich habe vor fünf Jahren gefunden, dass, wenn man Froschmuskeln in hypertonische Kochsalzlösungen bringt, der Muskel erst an Gewicht verliert, dann aber zunimmt; und zwar wächst diese Zunahme innerhalb gewisser Grenzen mit der Concentration der Kochsalzlösung. Während der Froschmuskel beispielsweise in einer 1,05 %igen Kochsalzlösung in 24 Stunden nur um 0,7 % seines anfänglichen Gewichtes zunahm, nahm er in einer 1,75 %igen Lösung um 13 % seines Gewichts zu und in einer 2,8 %igen Kochsalzlösung um 23,8 %[1]).

1) Loeb, Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 303. 1899.

Auch bei Infusorien findet man nach anfänglichem Schrumpfen eine Quellung, wenn sie in hypertonische Lösungen von gewisser Concentration gebracht werden. Dabei zeigt sich bei manchen Formen eine Vergrösserung der Vacuolen und eine Bildung von wasserhaltigen Blasen unter der Oberflächenlamelle[1]), die möglicher Weise der hier beschriebenen Bildung der Befruchtungsmembran vergleichbar ist.

Welche Umstände es bewirken, dass in einer hypertonischen Lösung dem anfänglichen Schrumpfen der Gewebe eine manchmal beträchtliche Wasseraufnahme folgt, vermag ich nicht anzugeben. Die Thatsache zeigt, dass in unserem Verständniss der Absorptionsvorgänge einstweilen noch eine Lücke vorhanden ist.

Es wird nach dem Gesagten Niemanden wundern, dass die Eier, die mit einer $2^1/_2$ N Kochsalz- oder Rohrzuckerlösung behandelt wurden, nicht mehr im Stande waren, sich zu entwickeln. Will man die unbefruchteten Eier veranlassen, sich zu Larven zu entwickeln, so muss man Lösungen von geringerem osmotischem Druck wählen, in denen die Eier nicht so stark geschädigt werden. Allerdings findet dann keine Membranbildung statt, vermuthlich weil es zu keiner so stürmischen Ausscheidung von Wasser an der Oberfläche kommt.

Wenn ich nun auch der Meinung bin, dass eine Phase des Befruchtungsvorgangs im Ei in einem Auspressen von Flüssigkeit aus dem Protoplasma besteht, wodurch die Bildung der Befruchtungsmembran zu Stande kommt, so glaube ich doch nicht, dass diese Secretionserscheinung nothwendiger Weise darauf hinweist, dass das Spermatozoon den osmotischen Druck im Ei erheblich ändert. Es ist durchaus möglich, dass das Spermatozoon eine Flüssigkeitsaufnahme und spätere Flüssigkeitsausscheidung durch andere Mittel veranlasst.

---

1) Nach unveröffentlichten Beobachtungen, welche Dr. Bullot in meinem Laboratorium gemacht hat.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.)

Zur Wirkungsweise des Strychnins auf das Atmungscentrum.

Von

Dr. **Biberfeld.**

Während die Beeinflussung der Reflex- und Vasomotions-Apparate durch Strychnin in sehr zahlreichen älteren und neueren Arbeiten genau erörtert worden ist und jetzt wohl als in ihrem Wesen erkannt gelten darf, existieren in der Litteratur nur relativ wenige Angaben über die Einwirkung dieses Mittels auf die Atmung.

S. Mayer[1]), der meines Wissens zuerst etwas ausführlicher diese Wirkung bespricht, geht wohl zu weit, wenn er das Atmungscentrum so stark durch Strychnin „erregt" werden lässt, „dass die Erregung von diesem auf die gesamte quergestreifte Körpermuskulatur irradiiert"; er giebt übrigens keinerlei Versuche an, die eine direkte Einwirkung auf das Atmungscentrum beweisen könnten.

v. Rokitansky[2]) fand, dass junge Kaninchen und Katzen noch nach Durchtrennung des Halsmarkes unter Strychninwirkung Atembewegungen ausführten. Er schloss hieraus, dass auch in der Med. spinal. Centren vorhanden sein müssen, die mit der Atmung in Beziehung stehen. Seine Versuche sind dann später von Nitschmann, der unter Langendorff arbeitete, mit dem gleichen Erfolge wiederholt worden[3]); Langendorff und Nitschmann erhielten sogar, bei neugeborenen Kätzchen, unter den angegebenen Bedingungen für eine kurze Zeit eine fast normale Atmung. — Wie schon von anderer Seite hervorgehoben worden ist, beweisen diese Versuche natürlich nur, dass das vom Hauptcentrum getrennte „Atemmuskelcentrum" im Halsmark wie alle anderen spinalen

---

1) Sitzungsber. der Wien. Akad. 1871 Abt. 2.
2) Wien. med. Jahrbücher 1874.
3) Arch. f. Anat. u. Phys., physiol. Abt. 1880.

Apparate von Strychnin afficiert wird, nichts aber für die Beeinflussung des Centrums in der Med. oblong. beim intakten Tiere.

F. A. Falk[1]) giebt ohne weitere Belege an, dass durch Strychnin die Erregbarkeit des Atmungscentrums stark erhöht werde (S. 549); andererseits behauptet er (S. 550), dass bei erwachsenen Tieren Respirationsstillstand eintritt. Bei neugeborenen und bis fünf Tage alten Kaninchen setzt nach kleinen Dosen die Respiration während der Krämpfe aus; die Pausen sollen den Charakter des Cheyne-Stokes'schen Phänomens tragen.

Kunkel[2]) schreibt in seinem Handbuche, dass die Atmung durch Strychnin schon vor den Krämpfen vertieft und beschleunigt werde; auf der Höhe des Tetanus sistiert sie ganz, setzt dann langsam wieder ein und wird tiefer als in der Norm, so dass die Kohlensäureabgabe bis auf das Dreifache ansteigen kann.

Gelegentlich einiger Versuche an morphinisierten, periodisch atmenden Kaninchen, deren Atmung ich graphisch aufnahm, sah ich, dass es durch intravenöse Strychnininjektion gelingt, die Pausen der periodischen Atmung für einige Zeit verschwinden zu lassen, ohne Krämpfe hervorzurufen. Von früheren Untersuchern hat, soweit ich die Literatur übersehe, nur Kauders[3]) die Atmung von Tieren beschrieben, denen Morphin und Strychnin injiziert worden war. Er reizte abwechselnd den rechten und den linken Vagus bei verschieden vergifteten Tieren und stellte auf Grund der so gewonnenen Kurven verschiedene „Typen" der Atmung auf; beispielsweise brachte er einem Kaninchen von vornherein (S. 359) 0,2 Morphin, 0,02 Strychnin und 0,5 g Chloralhydrat bei! Ganz abgesehen von der sonstigen Mangelhaftigkeit seiner Methodik[4]) ist es wohl vom pharmakologischen Standpunkte aus unzulässig, an derartig und ähnlich misshandelten Tieren Versuche über das Verhalten von nervösen Centren gegenüber irgend welchen Reizen anzustellen; und wie aus seinen Tabellen ersichtlich, hat er sich nie mit den riesigen Dosen von Strychnin und Morphin allein begnügt, sondern stets noch Chloralhydrat gegeben.

Da es mir bei den Versuchen, die ich in dieser Richtung anstellte, weniger auf die Form der Atmung als auf ihren Effekt,

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 34.

2) Toxikologie Bd. 2 S. 854.

3) Pflüger's Arch. Bd. 57.

4) Vergl. Lewandowski, Arch. f. Anat. u. Phys., physiol. Abt. 1896 S. 200.

d. h. die Lungenlüftung ankam, habe ich die Versuchsanordnung meist so gewählt, dass ich unter Verzicht auf die graphische Aufzeichnung das tracheotomierte Tier durch Gummiventile atmen liess und die Schlauchleitung aus der Exspirationsflasche mit einer kleinen Elster'schen Gasuhr verband. Von Zeit zu Zeit wurde das Minutenvolumen (Durchschnitt von drei Minuten) abgelesen und zugleich die Atmungsfrequenz gezählt. Die beiden Substanzen (Morphin und später Strychnin) wurden stets intravenös gegeben. Für das Strychnin stellte es sich als vorteilhaft heraus, das Gift in refracta dosi zu geben, da sonst zu leicht die Grenze überschritten wird, jenseits deren kurzdauernde Krampfstösse auf unvermeidliche Reize auftreten; die in einem solchen Stadium registrierte Atmung ist natürlich für unsere Zwecke nicht verwertbar.

Ich versuchte zuerst, ob sich auf diesem Wege am nicht morphinisierten Tiere eine Beeinflussung der Atmung durch Strychnin nachweisen liesse; ein Erfolg war aber entweder gar nicht zu sehen oder trat so spät ein, dass es zweifelhaft erscheint, ob er auf das (intravenös gegebene) Strychnin bezogen werden darf. Als Beispiele führe ich folgende zwei Versuchsprotokolle an:

Versuch III.

Kaninchen, weibl. 1600 g. 10. Dezember 9h 45′ Tracheotomie, Ableitung der Exspirationsluft in die Gasuhr; Einführen einer Injektionskanüle in die Vena facial. anterior.

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
9h 50—53′	50	480
10h 13—16′	46	480
10h 39—42′	52	620
10h 50—53′	50	630
11h 13—16′	40	565
11h 16′ 0,1 mg Strychn. nitr.	—	—
11h 17—20′	44	540
11h 38—41′	42—44	540
11h 50′ 0,05 mg Strychn. nitr.	—	—
11h 53—56′	40	500
12h 4— 7′	38	510
12h 19—22′	38	540
12h 52—55′	44	530
1h 5— 8′	40	540

Also keine wesentliche Änderung; dagegen:

Versuch II.

Kaninchen, weibl. 2100 g. 2. Dezember Operation wie oben 10ʰ 35′.

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
10ʰ 52—55′	48	710
11ʰ 8—11′	46	635
11ʰ 22—25′	46	700
11ʰ 40—43′	50	820
11ʰ 50—53′	50	785
11ʰ 54′ 0,1 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
11ʰ 56—59′	58	895
12ʰ 0—3′	56	765
12ʰ 10—13′	54—56	1015
12ʰ 42—45′	60	1095
1ʰ 0—3′	58	1180
1ʰ 15—18′	60	1000

Die erste, kurzdauernde Steigerung nach der Injektion ist wohl auf Rechnung einer gewissen Unruhe infolge der Berührung u. s. w. zu setzen. Eine deutliche Steigerung der Frequenz und Zunahme des Volumens zeigt sich erst nach 16 Minuten.

Viel klarer erhellt die Wirkung des Strychnins aus Versuchen an morphinisierten Kaninchen, wie folgendes Protokoll zeigt:

Versuch VI.

Kaninchen, weibl. 2350 g. 9. Januar 1904 9ʰ 50′ Operation wie oben.

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
9ʰ 52—55′	44	590
10ʰ 0—3′	36	630
10ʰ 15—18′	34	620
10ʰ 27—30′	36	840
10ʰ 41—44′	35	860
10ʰ 46′ 0,045 Morph. hydrochlor. intrav.	—	—
10ʰ 47—50′	14	330
10ʰ 55—58′	14	230
10ʰ 58′ 0,1 mg Strychn nitr. intrav.	—	—
10ʰ 59′ bis 11ʰ 2′	19	295
11ʰ 4—7′	18	345
11ʰ 8′ 0,1 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
11ʰ 9—12′	22	470
11ʰ 12—15′	20	460

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
11 h 15′ 0,05 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
11 h 16–19′	20	470
11 h 21′ 0,05 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
11 h 21–24′	20	510
11 h 25–28′	20–24	455
11 h 30–33′	14	420
11 h 33′ 0,1 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
11 h 34–36′	19	495
11 h 39–41′	19	475
12 h 13–15′	18	495
12 h 39–42′	16	530

Hier stiegen auf die erste, noch mehr auf die zweite Dosis Strychnin sowohl das Minutenvolumen als auch die Frequenz, die beide durch das Morphin ungefähr auf ein Drittel ihres Normalwertes verringert waren; die Frequenz aber nahm bei weitem weniger zu als das Volumen. Denn während sich die Anzahl der Atemzüge von 14 auf 20—22, also ungefähr um die Hälfte hob, kam das Volumen von 230 auf 460—500, also auf das Doppelte. Die Leistung des einzelnen Atemzuges ist demnach unter Strychninwirkung eine erheblich grössere als vorher (16 : 23—25 ccm), d. h. die Atmung ist vertieft.

Nur einmal habe ich ohne sonstigen Eingriff die Frequenz in gleicher Weise wie das Volumen bis auf ihren ursprünglichen Wert (vor der Morphinisierung) steigen sehen:

Versuch IV.

Kaninchen 1700 g. 16. Dezember.

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
9 h 30′	Operation wie oben	
9 h 54–56′	58	500
10 h 6–9′	58	500
10 h 10′ 0,045 mg Morph. hydr. intrav.	—	—
10 h 14–16′	20	270
10 h 17′ 0,1 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
10 h 18–21′	30	175
10 h 23–26′	35	230
10 h 29–32′	25	230

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
10 h 47—50′	25	170
10 h 50′ 0,1 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
10 h 51—54′	60	530
10 h 56—59′	46	410
11 h 0— 3′	32	305
11 h 7—10′	42	305
11 h 19—22′	32	220
11 h 30—33′	34	225

Dieser Versuch unterschied sich insofern von den anderen, als hier auf die zweite Strychnininjektion eine starke Reflexübererregbarkeit auftrat. — Trotzdem war übrigens die „erregende" Wirkung des Strychnins auf die Atmung nur von kurzer Dauer; die Morphinnarkose überwog nach kurzer Zeit hier wie in den meisten anderen Fällen.

Wir sehen also, dass Strychnin auch in minimalen Dosen, die sonst noch keine Vergiftungserscheinungen hervorrufen, die durch Morphin geminderte Atmungsthätigkeit des Kaninchens in Bezug auf Frequenz und noch mehr hinsichtlich der Leistung des einzelnen Atemzuges wieder steigert. Wenn wir nach dem Ort im Centralnervensystem suchen — eine periphere Wirkung des Strychnins ist wohl von vornherein auszuschliessen —, an dem das Gift angreift, so könnte man (vgl. die erwähnten Versuche von Rokitansky und Langendorff) daran denken, dass die im Rückenmark belegenen „subordinierten" Centren („Atemmuskelcentren") allein betroffen sind. Da bei erwachsenen Tieren diese allein aber auch unter Strychninwirkung nicht zur Aufrechterhaltung der Atmung ausreichen, müsste man sich dann vorstellen, dass die in dem Hauptcentrum in der Medulla oblongata zu stande kommenden Erregungen irgendwie auf eine durch Strychnin leichter (als in der Norm) erregbar gewordene sensible Ganglienzelle des Halsmarks wirken, die ihrerseits die zugehörige motorische Zelle noch weiter erregte. (Diesen Weg müssten wir annehmen, da wir bis jetzt kein Recht haben, den motorischen Rückenmarkszellen eine erhöhte Erregbarkeit zuzusprechen.) Die Inkongruenz der Zunahme zwischen Frequenz und Volumen in der Mehrzahl der Versuche wäre dann vielleicht folgendermassen zu deuten: Unter dem Einflusse des

Morphins ist der physiologische Widerstand, der sich in der Norm der Entladung entgegenstellt, derart gewachsen, dass, wo früher beispielsweise ein „Reiz“ *a* genügte, um einen Effekt hervorzurufen, jetzt drei *a* erforderlich sind [1]). Durch die Wirkung des Strychnins wird nun der Widerstand so weit vermindert, dass jetzt bereits zwei Reize einen Atemzug verursachen — Vermehrung der Frequenz. Andererseits haben bekanntlich die Reflexbewegungen — und in irgend einem Sinne darf man wohl die Respirationsbewegungen zu diesen rechnen — unter Strychninwirkung die Tendenz, maximal zu werden — Zunahme des Volumens jedes einzelnen Atemzuges.

Gegen eine solche Auffassung der Strychninwirkung ist wohl principiell nichts einzuwenden, und es wäre jedenfalls möglich, dass die besprochenen Verhältnisse mit in Betracht kommen. Doch spricht gegen eine alleinige Beteiligung der Rückenmarkscentren einigermassen, dass man dann die Unterstellung machen muss, es würden durch die kleine angewandte Strychnindosis diejenigen sensiblen Zellen, die den spinalen motorischen Atmungszellen Erregungen zuzuleiten haben, bereits in ihrer Erregbarkeit gesteigert, während an den anderen sensiblen Zellen des gesamten übrigen Rückenmarks noch kein erhebliches Betroffensein bemerkbar ist. Denn wie gesagt habe ich nur solche Versuche als beweisend angesehen, in denen die allgemeine Reflexübererregbarkeit nicht ausgebildet war. Es ist daher vielleicht richtiger anzunehmen, dass in unseren Versuchen das durch Morphin schwerer erregbar gewordene Centrum in der Medulla oblongata durch die Einwirkung des Strychnins wieder (vielleicht in der oben angedeuteten Weise) an Anspruchsfähigkeit gewinnt; hier bietet sich ja auch die Analogie mit dem schon durch sehr kleine Dosen von Strychnin in erhöhte Thätigkeit (oder Reizbarkeit) versetzbaren vasomotorischen Centrum.

Fragen wir uns, für welche Art von Reizen das Centrum jetzt wieder anspruchsfähiger geworden ist, so sind, da es sich um inspiratorische Effekte handelt, von vornherein denkbar Reize von seiten sensibler Körpernerven, von seiten des Vagus und „Blutreize“. Für die normale Atmung hat Lewandowsky [2]) nachgewiesen,

---

1) Hierfür ist davon abzusehen, ob — wie wohl sicher — die „Reize“ von dem Hauptcentrum aus unter Morphin an und für sich spärlicher ausgesendet werden.

2) A. a. O.

dass die von den sensiblen Nerven her dem Centrum zufliessenden Reize keine wesentliche Rolle spielen; — ob dies auch für den Fall der Strychninisierung gilt, ist allerdings nicht ohne weiteres ausgemacht; doch dürften diese Antriebe bei den (vor Abkühlung, Erwärmung und Berührung möglichst geschützt) ruhig liegenden Tieren nicht sehr ins Gewicht fallen. Dagegen war es möglich, dass das Centrum für die ihm normal durch den Vagus ständig zugeleiteten inspiratorischen Reize (Hering-Breuer) durch Strychnin leichter empfänglich geworden war, vorausgesetzt, dass man solche Reize in der Norm überhaupt zugiebt, was ja Lewandowsky nicht thut. Ich habe deshalb einige Versuche angestellt, in denen die Vagi unterhalb des Kehlkopfes durchschnitten waren; als Beispiel für diese führe ich folgendes Protokoll an:

Versuch VI.

Kaninchen 1700 g. 27. Januar 10h Operation wie oben und Vagotomie beiderseits ungefähr in der Höhe des Ringknorpels.

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
10h 30—33′	40	430
10h 53—55′	38	410
10h 57′ 0,03 mg Morph. hydr. intrav.	—	—
10h 58′ bis 11h 1′	8	130
11h 7—10′	9	125
11h 10′ 0,1 mg Strych. nitr. intrav.	—	—
11h 11—14′	14	295
11h 20—23′	14	280
11h 34—37′	14	300
11h 45—48′	9	255
11h 55—58′	9	145

Wir sehen also auch hier im wesentlichen die gleiche Erscheinung wie am nicht vagotomierten Tiere: eine erhebliche Vergrösserung des Volumens und eine geringere der Frequenz. Der Fortfall der normalen Vaguseffekte ist demnach für unseren Versuch unerheblich, ein Resultat, das sich mit der erwähnten Auffassung Lewandowsky's gut verträgt. Nach der Auffassung von Hering-Breuer wird man jedenfalls sagen müssen, dass die Empfänglichkeit des Vaguscentrums für die sensiblen, aus der Lunge stammenden Reize durch Strychnin nicht merkbar gesteigert wird.

Von den genannten drei Reizarten dürfte nach dem Gesagten der chemische Blutreiz der hier wesentlich in Betracht kommende sein.

Ferner habe ich noch einigemal die Vagi oberhalb des Abganges der Laryng. sup. durchschnitten und hierbei meist ein von dem Bisherigen etwas abweichendes Resultat bekommen, z. B.

Versuch IX.

Kaninchen 2100 g. 2. Februar 9h 35′ Durchschneidung beider Vagi oberhalb des Kehlkopfes; dann Operation wie oben.

Zeit	Pro Minute	
	Frequenz	Volumen ccm
10h 3—6′	34	495
10h 34—37′	38	580
10h 45—47′	38	520
10h 50—53′	38	540
10h 53′ 0,045 Morphin hydr. intrav.	—	—
10h 54—57′	6	35
11h 0—3′	4—5	40
11h 3′ 0,1 mg Strychn. nitr. intrav.	—	—
11h 4—7′	25—28	335
11h 14—17′	24	240
11h 22—25′	24—25	235
11h 31—34′	23—24	190
11h 44—46′	24	230
12h 5—8′	22	220
12h 29—32′	18	185

Es trat in diesem Versuche infolge der Strychnininjektion eine sehr bedeutende Steigerung der Frequenz auf, die auch noch auf der Höhe blieb, als bereits das ebenfalls hoch gestiegene Atemvolumen wieder abzunehmen begann.

Dieses abweichende Verhalten kann man in Übereinstimmung mit der oben vorgebrachten Grundanschauung vielleicht folgendermassen deuten. Morphin vermehrt die centralen „Hemmungen“, die man sich zweckmässig wohl als das Überwiegen eines aktiven Vorganges zu denken hat, dem in der Norm ein anderer, durch das Morphin nunmehr geschwächter Vorgang das Gleichgewicht gehalten hatte. Zu Gunsten dieser Auffassung spricht die Analogie mit der Erhöhung des Tonus der Sphinkteren durch Morphin. Daher verstärkt Morphin auch den für gewöhnlich wohl kaum bemerkbaren Einfluss, den die Laryng. sup. als ausgesprochene Hemmungsnerven auf die Frequenz der Atmung ausüben (die Vertiefung des einzelnen Atemzuges nach Morphin braucht hier nicht berücksichtigt

zu werden). Der hierdurch gesetzte Widerstand ist so erheblich, dass sich die nach Strychnineinwirkung eintretende Entladungserleichterung nur in beschränktem Masse geltend machen kann und voll erst dann in Erscheinung tritt, wenn diese hemmenden Einflüsse durch die hohe Vagotomie ausgeschaltet sind.

Die eben besprochene Wirkung der Durchschneidung der Laryng. sup. habe ich, wie ich zum Schluss bemerken will, nur dann erhalten, wenn die Frequenz nach der Morphinisierung ungefähr ebenso tief wie in dem angegebenen Beispiele gesunken war. Hielt sich diese dagegen auf einer Höhe von etwa 15—16 pro Minute, so war kein Unterschied gegen den Effekt der tiefen Vagotomie erkennbar; die Frequenz nahm dann nur um ein Geringes zu.

Warum trotz Morphin und hoher Vagusdurchschneidung in diesen Fällen die Atmung sich anders verhielt als bei der Mehrzahl der Tiere, vermag ich nicht anzugeben; die äusseren Bedingungen waren die gleichen.

(Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.)

Zur Frage nach dem Sauerstoffbedürfnisse des Froschnerven.

Von

Dr. **K. H. Baas**, Assistent.

H. v. Baeyer[1]) hat in einer unter Verworn angestellten Arbeit: „Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven" festgestellt, dass infolge von Sauerstoffentziehung durch indifferente Gase der markhaltige Nerv gelähmt werde und bei Zutritt von Sauerstoff sich wieder erhole. Diese für die Physiologie des Nerven so wichtige Thatsache schien den bisherigen Angaben und namentlich der allgemeinen Auffassung so widersprechend, dass eine Nachprüfung der Thatsache dringend wünschenswert war. Deshalb habe ich mich dieser Aufgabe unterzogen.

In einigen Punkten bin ich von der Verworn'schen Versuchsanordnung abgewichen. Wenn, wie v. Baeyer fand, der Nerv bei Durchleitung von reinem, sauerstofffreiem Stickstoff erst nach 2 bis 15 Stunden unerregbar wird und bei Zuführung von reinem Sauerstoff in drei bis fünf Minuten oder, wie Fröhlich[2]), der ebenfalls unter Verworn die Untersuchungen Baeyer's aufnahm und bestätigte, schon nach einer Minute wieder erregbar wurde, so war anzunehmen, dass atmosphärische Luft statt reinen Sauerstoffs genommen werden konnte. Gestützt auf die Untersuchungen von Hermann[3]), der nachwies, dass der ausgeschnittene Froschmuskel in wirklich reinen indifferenten Gasen und besonders im Vakuum ebenso lange, unter Umständen sogar länger erregbar bleibe als in der Luft, konnte ich eine Versuchsanordnung wählen, die wesentlich bequemer war als die Verworn'sche.

---

1) Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 2 H. 1 S. 169.
2) Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 3 H. 1 S. 75.
3) Handbuch Bd. 2 S. 132.

Als Nervmuskelpräparat dienten ebenso wie in den Versuchen von v. Baeyer die bis zum Knie freipräparierten Nervi ischiadici mit dem ganzen nicht abgehäuteten Beine, das unmittelbar über dem Knie amputiert war.

Das Nervmuskelpräparat wurde, in geeigneter Weise isoliert, an einem Stativ befestigt. Das so armierte Stativ stand in einer Glasschale, an der in zweckentsprechender Weise zwei biegsame Kabeldrähte mit Platinelektroden befestigt waren, so dass der Nerv in bequemer Weise über die Elektroden gebrückt und das ganze Stativ unter eine geräumige tubulierte Glasglocke gesetzt werden konnte. Der Abschluss des Glockenraumes gegen die umgebende Luft wurde durch destilliertes Wasser oder ausgekochtes Leitungswasser hergestellt. Das Nervmuskelpräparat wurde, ehe es unter die Glocke kam, mit physiologischer Kochsalzlösung oder Froschlymphe angefeuchtet. Ausserdem wurde die Innenwand der Glocke noch etwa zur Hälfte mit stark durchtränktem Fliesspapier bekleidet. Zur Erstickung wurde Wasserstoff benutzt, der aus reinem Zink und chemisch reiner Salzsäure dargestellt wurde. Zur Reinigung von etwa mitgerissener Salzsäure und Sättigung mit Feuchtigkeit wurde er zunächst durch eine Waschflasche mit destilliertem Wasser, dann durch Kalilauge, dann wieder durch destilliertes Wasser und zuletzt durch das Abschlusswasser unter die Glocke geleitet. Der Gummikorken der Glocke trug die Gasableitungsröhre, welche in eine Waschflasche mit Wasser leitete, um ein Eindringen von Luft zu verhindern, und zur besseren Kontrolle der Gasdurchleitung. Nach der Waschflasche mit Kalilauge wurde durch ein Y-förmiges Rohr das mit Luft gefüllte Gasometer angeschlossen. Durch Hähne und Klemmen konnte das Zuströmen der Gase reguliert oder unterbrochen werden. Zur Reizung diente ein durch zwei Daniell'sche Elemente armiertes Schlitteninduktorium. Als ein Erfolg kurzdauernder tetanischer Reizung galt mir die minimalste Zuckung, die noch mit dem Auge wahrgenommen werden konnte. Der Rollenabstand von 180 wurde nicht überschritten, um Stromschleifen zu vermeiden. In der Regel durchströmten die Glocke, die etwa 2000 ccm fasste, in der Minute 200 Gasblasen. In Anbetracht des grossen Rauminhaltes der Glocke und der langsamen Verdrängung des Wasserstoffs durch Luft, bei welcher der Partiardruck des Sauerstoffs nur äusserst langsam anwachsen konnte, war ich überrascht von der schnellen Wiederherstellung des Nerven, nämlich in durch-

schnittlich fünf Minuten. Ich lasse hier das Protokoll meines zweiten Versuches folgen:

Zeit h	′	Rollen-abstand	Erfolg der Reizung	
11	35	600	+	
11	45	600	+	
12	00	600	+	
12	15	600	+	
12	30	600	+	
12	45	600	+	
1	00	600	+	
1	15	600	+	
1	30	600	+	
1	40	600	+	
3	00	600	+	
3	15	600	+	sehr schwach
3	30	600	+	sehr schwach, Tetanus bei 400
4	00	180	0	Wasserstoffzuleitung unterbrochen und Luft durchgeleitet
4	05	600	+	

Die Erregbarkeit des Nerven blieb also lange Zeit auf der Höhe, um dann ziemlich rasch abzusinken und schnell bei Zuleitung von Luft wieder anzusteigen. Ferner lässt sich das Ersticken und Wiederbeleben wiederholt an demselben Nerven nachweisen.

Zeit h	′	Rollen-abstand	Erfolg der Reizung	
11	35	600	+	
11	45	600	+	
12	15	600	+	
12	30	600	+	
12	45	600	+	
1	00	600	+	
1	15	600	+	
1	30	600	+	
1	40	600	+	
3	00	600	+	
3	15	600	+	sehr schwach
3	30	600	+	sehr schwach, bei 400 starke Reaktion
4	00	180	0	Wasserstoffzuleitung unterbrochen und Luft durchgeleitet
4	05	600	+	

Zeit h	′	Rollen-abstand	Erfolg der Reizung	
4	07	Luft wieder abgestellt und wieder Wasserstoff durchgeleitet		
4	17	600	+	
4	30	600	+	
4	45	600	+	
5	00	600	+	
5	15	600	+	
5	30	600	+	
5	45	600	+	
6	15	600	+	
6	30	600	+	
6	45	600	+	
7	00	600	+	sehr schwach
7	05	600	+	die ersten 3 Reizungen schwach, 4, 5 u. 6 erfolglos
7	10	600	+	die erste Reizung sehr schwach, 2, 3 u. 4 erfolglos
7	15	180	0	
7	20	180	0	Wasserstoffzuleitung unterbrochen und Luft eingeleitet
7	27	180	0	
7	35	400	+	
7	40	600	+	

Sehr merkwürdig in diesem Versuche ist, dass der Nerv durch das Durchleiten von Luft während sieben Minuten, von 4 Uhr bis 4 Uhr 7 Minuten, wieder so hergestellt wurde, um trotz der darauffolgenden Wasserstoffdurchleitung drei Stunden und acht Minuten wieder erregbar zu bleiben, zumal wenn man in Betracht zieht, dass der schädliche Raum in der Glocke beinahe 1800 ccm betrug.

Ein Nervmuskelpräparat eines Sommerfrosches, bei dem zur Kontrolle unter sonst gleicher Versuchsanordnung nur Luft durch die Glocke geleitet wurde, blieb acht Stunden und fünf Minuten erregbar. Die zur Erstickung erforderliche Zeit der Gasdurchleitung schwankte in meinen Versuchen zwischen 1 Stunde 15 Minuten und 4 Stunden 25 Minuten bei Sommerfröschen im Juni und Juli. Im Winter dagegen zwischen etwa vier und acht Stunden.

War die Verworn'sche Anschauung über das Sauerstoffbedürfnis des Nerven, zu deren Gunsten auch unsere Versuche sprechen, richtig, so mussten auch mittels Gaspumpe und nachträglichen Einleitens von Luft dieselben Resultate sich erzielen lassen wie in unseren bisherigen Versuchen. Auf diesen Punkt hat

schon v. Baeyer hingedeutet. Schon A. Ewald[1]) hatte im Jahre 1869, um über das Sauerstoffbedürfnis des Nerven ins Klare zu kommen, zwei Nervmuskelpräparate, das eine im Vakuum, das andere in Luft, verglichen und gefunden, dass bald das eine, bald das andere länger reagierte. Mit den Resultaten von Ewald sind weder die Verworn'schen noch meine Ergebnisse vereinbar. Da wir in unseren Versuchen einen Fehler nicht entdecken konnten, so musste der Fehler bei Ewald gesucht werden. Wie ich gezeigt, genügt schon ein äusserst geringer Partiardruck des Sauerstoffs, um den erstickten Nerven wieder erregbar zu machen. Es lag also nahe, anzunehmen, dass in den Ewald'schen Versuchen im Präparat und im angeblichen Vakuum wenn auch sehr geringe, doch ausreichende Mengen Sauerstoff vorhanden waren. Hat er doch nicht angegeben, dass er von Zeit zu Zeit das Evakuieren wiederholt habe. Unter Vermeidung eines solchen eventuellen Fehlers stellte ich die Versuche, wie folgt, an. Ich benutzte zum Erzeugen des Vakuums die Pflüger-Geissler'sche Quecksilberluftpumpe und einen Glascylinder, an der einen Seite geschlossen und an der anderen mit eingeschliffenem Glashahn versehen. Seitlich waren zwei Platindrähte eingeschmolzen. Auf einem flachen Korken, der in die Rundung des Cylinders passte, wurde das Nervmuskelpräparat mit zwei Nadeln befestigt, und der Nerv über die Elektroden gelegt. Korken und Präparat wurden mit physiologischer Kochsalzlösung reichlich angefeuchtet, so dass in der Röhre noch freie Flüssigkeit vorhanden war, und darauf geachtet, dass der Korken die Platindrähte nicht berührte.

Versuch vom 6. Januar 1904.

Zeit h	Zeit '	Rollen-abstand	Erfolg der Reizung	
10	00	520	+	Evakuation
10	10	640	+	
10	50	605	+	
11	00	550	+	
11	30	545	+	
12	00	545	+	
12	25	550	+	Nochmalige Evakuation
12	40	565	+	
1	00	565	+	
3	00	510	+	
3	30	495	+	

1) Pflüger's Arch. Bd. 2 S. 142. 1869.

Zeit h ′	Rollen-abstand	Erfolg der Reizung	
4 00	465	+	
4 30	180	0	Luft eingelassen
4 40	180	0	
4 50	520	+	
4 55	545	+	
5 15	555	+	

Fast jedesmal konnte ich sofort nach dem Evakuieren eine Steigerung der Erregbarkeit konstatieren, z. B. von Rollenabstand 520 auf 640. Diese Erregbarkeitssteigerung dürfte in Analogie zu setzen sein mit derjenigen, die sich beim Absterben des Nerven und bei schneller Wasserentziehung (Verdunstung) bemerkbar macht.

Es ist durch die Versuche von v. Baeyer, die von mir hiermit bestätigt worden sind, bewiesen, dass der Sauerstoff für die Thätigkeit des ausgeschnittenen Froschnerven notwendig ist, und wahrscheinlich gemacht, dass die Nervenfaser auch im normalen Zustande an der Gewebsatmung entsprechenden Anteil nimmt.

(Aus dem physikalisch-chemischen Laboratorium in Göttingen.)

Das Molekulargewicht des Glykogenes.

Von

Mme **Z. Gatin-Gruzewska.**

Das Molekulargewicht des Glykogenes war von Sabanejew[1]) nach Raoult's Methode bestimmt. Der Autor benutzt ein im Vacuum über H_2SO_4 getrocknetes Präparat. Die Glykogenlösungen sind 4—8 %, und die Werthe von zwei Versuchen betragen 1545 und 1625. Diese Zahlen entsprechen ungefähr der Formel $(C_6H_{10}O_5)_{10}$, welche 1620 verlangt. Diese letzte Zahl wurde als Molekulargewicht des Glykogenes von Sabanejew angegeben, allgemein angenommen und in die besten Handbücher der biologischen Chemie eingeführt.

Kryoskopische Bestimmungen.

Ich habe meine kryoskopischen Bestimmungen mit einem Hundeleberglykogen ausgeführt. Das Präparat war im Vacuum über Chlorcalcium getrocknet. Die Methode der Reinigung, die Reinheit des Präparates, wie auch seine anderen Eigenschaften sind genau in meiner letzten Arbeit über „Das reine Glykogen"[2]) angegeben.

Die Versuche sind nach der Methode und mit dem Apparat von Nernst-Abegg[3]) ausgeführt.

Der Apparat besteht aus einem cylindrischen, starkwandigen, 11 cm hohen Gefriermantel, in den ein Becherglas als Gefriergefäss auf Korkringen gestellt werden kann. Alles ist mit einer dicken, aufgeschliffenen, mit drei Durchbohrungen versehenen Glasplatte

---

1) Bestimmung des Molekulargewichts von Colloïden nach der Raoult'schen Methode. Journ. d. russ. phys.-chem. Gesellsch. 1889 S. 515—525. Ref.: Chem. Centralbl. Bd. 1 S. 10. 1891; Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 5 S. 192.

2) Das reine Glykogen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102 S. 569—591. 1894.

3) Ueber den Gefrierpunkt verdünnter Lösungen. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 15 S. 681—683. 1894.

mittelst einer Verschraubung abgeschlossen. In die mittlere Durchbohrung wird ein gewöhnliches Bechman'sches Thermometer wasserdicht eingesetzt. In den beiden lateralen Oeffnungen sind 10 cm hohe Glasröhren eingekittet. Die eine Glasröhre dient zum Durchführen des Rührers, die andere zum Einpipettiren der Lösungen. Der Rührer besteht aus einer runden, mit einer concentrischen Oeffnung für die Thermometerkugel versehenen Messingblechscheibe. Die Scheibe ist am Rande an vier Stellen radial ausgeschnitten und die eine Kante auf- und abwärts gebogen. Ein Kupferdraht ist auf der Scheibe angelötet und derselbe in eine Glasröhre, die den Stiel des Rührers bildete, eingekittet. Die Messingscheibe wie der Kupferdraht sind mit Asphaltlack überzogen.

Der ganze Apparat wurde während der Versuche in eine Kältemischung von Eis, Kalialaun und ein wenig NaCl eingebettet. Die Temperatur der Kältemischung hielt sich constant auf — 0,5 bis — 0,6°, und die Eisschicht über dem Deckel des Gefriermantels betrug 6—7 cm.

100 ccm Wasser wurden im Gefriergefässe in eine Kältemischung von — 3° gestellt und unter langsamem Rühren auf — 1,2° bis — 1,5° überkühlt.

Während der Zeit wird der Gefriermantel mit dem Thermometer auf 0° gebracht.

In dem Augenblicke, wo spontan oder durch schnelleres Rühren die Eisausscheidung eintritt, bringt man schnell das Gefriergefäss in den Gefriermantel, verschraubt den Deckel mit dem Thermometer und stellt den Apparat in die Eis- und Kalialaunmischung.

Der Rührer wurde mit der Hand bewegt und genau 60 nach dem Chronometer geregelte Bewegungen pro Minute gemacht. Die Amplitude wurde so gewählt, dass die Scheibe des Rührers nicht aus der Lösung kam. Die Ablesung des Thermometers geschah mit einer speciellen, ungefähr 8 cm langen, mit Parallaxen versehenen Lupe, mit welcher 0,001° geschätzt werden konnte.

Die Gefriertemperatur des Wassers wurde jede 30 Secunden beim Anklopfen des Thermometers abgelesen, und als deren Unveränderlichkeit nach 15 oder 20 Minuten sich erwies, wurde die zu untersuchende Lösung einpipettirt.

Eine besonders zu diesem Zwecke verfertigte Pipette von 10 ccm wurde mit der Lösung in der Kältemischung von — 0,5° eine halbe Stunde gehalten, dann die Lösung so schnell wie möglich

in das Gefriergefäss einpipettirt. Das Thermometer wurde beim Anklopfen und unter fortwährendem Umrühren der Lösung abgelesen. Wenn einmal das Gleichgewicht sich eingestellt hat und die Gefriertemperatur constant blieb, konnte man denselben Thermometerstand stundenlang beobachten.

Um mich von der Zuverlässigkeit des Thermometers zu überzeugen, habe ich einen Versuch mit HCl angestellt.

Die Controlversuche, nach denen ich meine Glykogenbestimmungen beurtheilte, habe ich mit sehr verdünnten Rohrzuckerlösungen ausgeführt.

Als molekulare Gefrierpunktserniedrigung für organische Substanzen war die Zahl 1,86 von Nernst-Abegg genommen (für HCl das Doppelte davon) und das Molekulargewicht nach der von Raoult[1]) angegebenen Formel ausgerechnet. $M = 18{,}6\,\frac{C}{G}$.

G = Gefrierpunktserniedrigung.
C = Concentration der angewendeten Lösung, in Gramm auf 100 ccm H_2O berechnet.
M = Molekulargewicht.

HCl.

C	G	M
0,0181 g	Berechnet = 0,0185°	36,47
	Beobachtet = 0,018°	37,40

Bei Rohrzuckerversuchen wurden 10 ccm einer 2 %igen Lösung einpipettirt.

Rohrzucker.

Versuch	C	G		M
	0,1818 g	Berechnet	= 0,0098°	342
1. . . .	0,1818 „	Beobachtet	= 0,009°	375
2. . . .	0,1818 „	„	= 0,009°	375
3. . . .	0,1818 „	„	= 0,009°	375

Glykogen.

10 ccm einer ungefähr 20 %igen Glykogenlösung wurden einpipettirt; nach jedem Versuch wurde noch das Trockengewicht der

1) Ueber Präcisionkryoskopie, sowie einige Anwendungen derselben auf wässerige Lösung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 27 S. 617—661. 1898.

angewendeten Lösung durch Abdampfen einer bestimmten Menge festgestellt.

Versuch	C	G	M
1	1,930 g	0°	—
2	4,450 „	0°	—

Nach Sabanejew berechnet:

	C	G	M
	4,450 g	0,051°	1620

Um eine grössere Genauigkeit der Gefrierpunktserniedrigung zu erreichen, habe ich mich eines grösseren Bechman'schen Thermometers bedient, der auf der ganzen Scala nur einen Grad zeigte, und auf welchem man mit Genauigkeit 0,001° ablesen und 0,0001° schätzen konnte.

Das Verfahren war genau dasselbe, nur der Apparat war 17 cm hoch, und das Gefriergefäss musste mit 200 ccm H_2O beschickt werden.

Die Pipette, deren ich mich bediente, fasste 20 ccm, und das Gefäss mit der Kältemischung war sehr gross gewählt.

Rohrzucker.

Versuch	C	G	M
	0,1818 g	Berechnet = 0,0098°	342
1 . . .	0,1818 „	Beobachtet = 0,0092°	367
2 . . .	0,1818 „	„ = 0,0096°	352
3 . . .	0,1818 „	„ = 0,0094°	359.

Glykogen.

Zupipettirt 20 ccm einer ungefähr 19,5 %igen Glykogenlösung.

Versuch	C	G	M
1	1,590 g	0°	—

Die Glykogenlösung von 1,59 % von dem Versuch 1 wurde als Ausgangspunkt genommen, dazu 20 ccm einer ungefähr 25,5 %igen Glykogenlösung einpipettirt.

Versuch	C	G	M
2	3,850 g	0,0001°	716100.

Concentrirtere Glykogenlösungen kann man zu den kryoskopischen Bestimmungen nicht anwenden, weil das Glykogen die Eiskryställchen zu mehr oder wenig grossen Klumpen zusammenklebt. Es sei auch hier gesagt, dass es mir nicht gelungen ist, eine mehr

als 26 %ige Glykogenlösung herzustellen; sie hat dann ein ölartiges Aussehen und eine eigenthümliche gelbliche Färbung.

Die Glykogenversuche gaben also keine Gefrierpunktserniedrigung; denn die bei dem letzten Versuche beobachtete Erniedrigung fällt in die Grenzen der Beobachtungsfehler.

In der letzten Versuchsreihe mit dem empfindlichen Thermometer haben sich die Gefrierpunktserniedrigungen für Rohrzucker im Mittel um 0,0004 ° zu klein erwiesen. Wenn man von der Genauigkeit dieser Controlversuche auf die Genauigkeit der Glykogenbestimmungen schliessen wollte, so ergäbe sich als Grenzwerth für das Molekulargewicht des Glykogenes eine Zahl, die über **140 000** steigt.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass das von Sabanejew angegebene und allgemein angenommene Molekulargewicht des Glykogenes (1620) falsch ist, und dass die von ihm beobachtete Gefrierpunktserniedrigung in der Verunreinigung der Substanz ihren Grund hat. Wesshalb der Autor mit bei 115 ° C. getrocknetem Glykogen noch viel grössere Erniedrigungen gefunden hat, das habe ich in der Arbeit[1]), die ich in dem physiologischen Laboratorium von Herrn Professor Pflüger ausgeführt habe, erklärt.

Die oben angeführten Ergebnisse kann man auf zweifache Weise deuten: Entweder ist das Glykogen in Wasser schwer löslich und sein Molekulargewicht ist ungemein gross, oder das Glykogen ist in Wasser unlöslich und dann kann sein Molekulargewicht beliebig gross sein.

Ich möchte noch bemerken, dass diese Versuche ebenfalls für die absolute Reinheit des Präparates und für die Trefflichkeit der von mir zur Reinigung des Glykogenes angewendeten Methode sprechen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, dem Herrn Professor Nernst für die Erlaubniss, in seinem Laboratorium arbeiten zu dürfen, und für sein freundliches Entgegenkommen meinen besten Dank aussprechen zu können.

1) Das reine Glykogen (S. 573). Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102 S. 569 bis 591. 1904.

(Aus dem physikalisch-chemischen Laboratorium in Göttingen.)

Die Wanderung des Glykogenes unter dem Einflusse des elektrischen Stromes.

Von

Mme **Z. Gatin-Grużewska.**

Es war interessant zu untersuchen, wie sich das Glykogen unter dem Einflusse des elektrischen Stromes verhält. Die ersten derartigen Versuche mit den Colloïden hat Coehn[1]) und v. Euler durchgeführt. Sie haben gefunden, dass Tannin, Caramel und Stärke unter dem Einflusse des elektrischen Stromes sämmtlich zur Anode wandern.

Ich habe meine Versuche mit dem Apparat von Coehn[2]) ausgeführt. Eine Spiegelglasplatte (11 × 14 cm) ist an zwei Stellen durchbohrt. In den Durchbohrungen sind zwei Arme eines kurzen U-Rohres von 5—6 cm Höhe eingeschliffen. In zwei kleinen Spiegelglasplatten sind zwei 15—16 cm lange Röhren eingekittet. Die kleinen Glasplatten können auf der grossen Spiegelglasplatte verschoben werden, und zwar derart, dass die Oeffnungen der oberen Platten genau mit denselben der unteren zusammenfallen. Das U-Rohr ist von 2 cm Durchmesser und kann mit ungefähr 100 ccm Flüssigkeit beschickt werden. Die Glasplatten schliessen ganz dicht ab, besonders wenn man sie mit ein wenig Fett überzieht. Nach dem Ablauf des Versuches kann man die oberen Theile des U-Rohres verschieben und die Flüssigkeit in denselben untersuchen.

In den beiden ersten Versuchen wurde das ganze U-Rohr mit 100 ccm einer ungefähr 1,5 %igen Glykogenlösung gefüllt, in jedes Rohr eine Platinelektrode 1—2 cm tief eingetaucht und ein Strom von 70 Volt durchgeleitet. Schon nach einer Stunde sieht man

1) Ueber elektrische Wanderung von Colloïden. Zeitschr. f. Elektrochemie 1897/98 H. 2.

2) Ein Beitrag zur Oxoniumtheorie. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1902 S. 2673—2677.

deutlich, wie die opalisirende Säule scharf abgegrenzt bei der Kathode sinkt. Nach 24 Stunden ist der wasserklare Ring bei der Kathode 10—11 cm hoch, während bei der Anode die Lösung 1,69 % Glykogen enthält.

In dem dritten Versuch wurde die Glykogenlösung nur in den unteren Theil des U-Rohres eingefüllt. Die beiden verschiebbaren oberen Theile des U-Rohres waren mit destillirtem Wasser gefüllt und ein Strom von 70 Volt durch das ganze U-Rohr durchgeleitet.

Nach fünf Stunden stieg die opalisirende Säule bei der Anode auf 2 cm Höhe. Nach 24 Stunden war sie 5 cm hoch; in dem oberen Theile der Glykogensäule sah man sehr deutlich einen 0,5 cm hohen, stärker opalisirenden Ring. Nach 33 Stunden erhebt sich die Glykogensäule bis zu 5,8 cm Höhe mit drei in dem oberen Theile sichtbaren Ringen, die nach unten an Stärke abnehmen. Nach 47 Stunden beträgt die Höhe der Glykogensäule bei der Anode nur 5,5 cm mit einem einzigen sehr stark opalisirenden Ring.

Bei der Kathode kann man mit Jodlösung keine Spur von Glykogen nachweisen.

Unter dem Einflusse des elektrischen Stromes verhält sich das Glykogen wie viele andere organische und anorganische Colloïde[1]); es wandert zur Anode.

In dem dritten Versuche deuten die Ringe in dem oberen Theile der opalisirenden Säule auf das Absetzen der Theilchen während ihrer Wanderung zur Anode und auf die Grössenunterschiede derselben; dafür spricht auch die Abnahme der Höhe der Glykogensäule mit der Dauer des Versuches. Diese Thatsache bestätigt vollkommen meine früheren Versuche, die ich im Laboratorium von Herrn Professor Pflüger über das Absetzen verschieden concentrirter Glykogenlösungen ausgeführt habe.

Herrn Professor Nernst sage ich auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank und Herrn Dr. Krüger danke ich auch.

---

1) W. Biltz, Ueber die gegenseitige Beeinflussung colloïdal gelöster Stoffe. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 37 H. 5 S. 1096—1116. 1904.

Eine die Bibliographie betreffende Bitte an meine hochgeehrten Herren Mitarbeiter

vom

Herausgeber dieses Archives.

Seit einiger Zeit macht sich bei einigen Herren die Sitte geltend, in ihren Abhandlungen bei Bezugnahme auf die Literatur keine Belege mehr zu geben. Diese Herren begnügen sich damit, ein nummerirtes Verzeichniss der von ihnen angeblich benutzten Schriftsteller anzuführen. Der Leser ist bei Nennung eines Gewährsmannes dann gezwungen, eine lange Abhandlung oder gar ein Buch durchzulesen, um die Stelle zu finden, auf die es ankommt. Da das Register zuweilen mehr als 100 Nummern enthält, so erwächst dem kritischen Leser durch das Nachschlagen eine ungeheure Arbeit, die doch leicht vermieden werden könnte, wenn der Autor die Seite angegeben hätte, wo in dem citirten Werke die in Betracht gezogene Thatsache zu finden ist. Die meisten Leser werden auf solche Arbeit verzichten oder sie auf das nothwendigste Minimum beschränken. Gerade in der heutigen Zeit, wo die ungeheure Production in den Naturwissenschaften es immer schwerer macht, Kenntniss von allem Wissenswerthen zu nehmen, hat Jeder die Pflicht, den Fachgenossen die Prüfung seiner Abhandlung nicht in so ausserordentlicher Weise zu erschweren.

Der wirkliche Nutzen der oft sehr langen Register ist also gering, während sie durch Wegnahme von Raum das Archiv vertheuern. Ein zweifelhafter Vortheil der Register besteht allenfalls darin, dass der Leser nicht unmittelbar sehen kann, dass der betreffende Herr seine ganze Weisheit nur aus den Centralblättern, nicht aber aus den im Register aufgeführten Werken bezogen hat.

Ich habe die Ueberzeugung, dass die Mehrzahl meiner hochgeehrten Herren Mitarbeiter mir zustimmen wird und bitte Sie deshalb ergebenst, in Ihren Kreisen auf Wiederherstellung der alten classischen Genauigkeit bei den bibliographischen Nachweisen hinzuwirken. Wie die unmittelbar hinter uns liegende classische Zeit der Physiologie dachte, geht z. B. daraus hervor, dass Emil du Bois-Reymond mit einem Sternchen jedes Citat auszeichnete, das er selbst einzusehen in der Lage war.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig.)

Studien über den Tetanus.

III.

Zur Erklärung der scheinbaren Hemmungen am Nervmuskelpräparate [1]).

Von

Prof. **F. B. Hofmann.**

(Mit 13 Textfiguren und Tafel III.)

Inhalt.

1) Als dritte Abhandlung in dieser Reihe war ursprünglich die Darstellung des Erfolges direkter Muskelreizung in Aussicht genommen. Da aber bei diesen Untersuchungen die Aufstellung des Versuchsplanes schon ganz wesentlich durch die theoretischen Gesichtspunkte bestimmt wurde, die durch das Studium der indirekten Reizung gewonnen worden waren, so erschien es mir schliesslich doch besser, die abschliessenden Experimente mit indirekter Reizung und die daran anknüpfenden theoretischen Erörterungen voranzustellen. Für die gesonderte Publikation derselben war ferner der Umstand massgebend, dass es voraussichtlich noch einige Zeit dauern wird, ehe ich die Schwierigkeiten, die sich einer reinlichen Analyse der Erscheinungen bei direkter Reizung in den Weg stellen, überwunden habe, (wenn sie sich überhaupt überwinden lassen!), und dass soeben Wedensky (dieses Arch. Bd. 100 S. 1) sein vor zwei Jahren erschienenes russisches Buch (Erregung, Hemmung und Narkose) mit einigen Zusätzen ins Deutsche übertragen hat. Seine neue Theorie der Parabiose ist also nunmehr auch einem weiteren Leserkreise zugänglich geworden, und es scheint mir richtig, mit meiner abweichenden Meinung, die ich inzwischen schon auf der Kasseler Naturforscherversammlung (Verhandl. Bd. 2 [II] S. 411) kurz skizziert habe, nicht länger zurückzuhalten.

Ermüdungsreihen mit Einzelzuckungen und wechselndem Reizintervall.

Um die Erklärung der komplizierten, in den beiden vorhergehenden Abhandlungen (dieses Arch. Bd. 93 und 95) beschriebenen Erscheinungen zu vereinfachen, ist es zweckmässig, zunächst von den Beobachtungen beim Wechsel der Reizfrequenz auszugehen. Hier lag es nun nahe, zurückzugreifen auf ganz ähnliche Beobachtungen, die schon von Kronecker (1871) und anderen (siehe Kronecker l. c. S. 219) bei Ermüdungsreihen mit Einzelzuckungen gemacht wurden. Variiert man während einer solchen Ermüdungsreihe das Reizintervall, so zeigt sich nach Kronecker im Anfang der Reihe kein Unterschied in der Zuckungshöhe. Später aber, wenn die Ermüdung schon etwas weiter vorgeschritten ist, nimmt die Höhe der Einzelzuckungen zu, wenn man das Reizintervall verlängert; die Zuckungen werden niedriger bei Verkürzung des Reizintervalls. Am sehr stark ermüdeten Präparat verschwindet schliesslich bei Belastungszuckungen dieser Unterschied wieder (wenigstens beim Übergang von 1 auf 12 Sekunden Intervall). Rein äusserlich betrachtet, haben wir also bei den Kronecker'schen Ermüdungsreihen in mittleren Ermüdungsstadien dieselben Erscheinungen wie bei den Versuchen von Wedensky mit Frequenzwechsel während des Tetanus. Es fragt sich nur, ob man die beiden Beobachtungen auf dieselbe Ursache zurückführen kann.

Wedensky (1886, § 90 S. 225 ff.) macht als Unterschied seiner Versuche gegenüber den Kronecker'schen geltend, dass es sich bei letzteren um Reizintervalle von mehreren Sekunden handle, bei den tetanisierenden Reizungen dagegen nur um geringe Bruchteile, Hundertstel, ja Tausendstel von Sekunden. Überdies sinke bei den frequenten tetanischen Reizungen die Kurve eventuell ganz ab, die starke frequente Reizung übe also anscheinend gar keine Reizwirkung aus, das Nervmuskelpräparat müsste demnach nach der gewöhnlichen Auffassung völlig erschöpft sein — und doch stellt sich beim Übergang zur seltenen Reizung sofort wieder hoher Tetanus ein. Es soll also die „Ermüdung" bei sehr kurzen Reizintervallen nicht die gleiche sein, wie bei längeren. Wedensky unterscheidet deshalb, wie ich schon in der ersten Abhandlung dieser Reihe (dieses Arch. Bd. 93 S. 230) erwähnte, und worauf ich weiter unten nochmals zurückkomme, eine „Ermüdung durch Kontraktion" und eine „Ermüdung durch zu kurzes Reizintervall". Die erstere sei es vorwiegend, die bei Einzelzuckungsreihen in Erscheinung trete, die zweite geselle sich ihr bei Einzelzuckungen erst nach sehr vielen Reizungen hinzu.

In der Tat kann es auf den ersten Blick so scheinen, als ob die Erscheinungen beim Tetanus durch die Beobachtungen von Kronecker allein nicht zu erklären seien, dass vielmehr beim Tetanus noch etwas ganz Neues, Besonderes hinzukommen müsse. Während nämlich, wie gesagt, die Tetani frequenter Reizungen ganz ausserordentlich niedrig werden können, sind die Differenzen in der Höhe der Einzelzuckungen in den Kronecker'schen Versuchen verhältnismässig gering [1]). Es gelingt aber, durch zwei Modifikationen des Versuches diese Differenzen viel bedeutender zu machen: zunächst dadurch, dass die Versuche am blutdurchströmten, im Tiere belassenen Muskel ausgeführt werden, ferner dadurch, dass bei indirekter Reizung die Tiere überdies mit geringen Dosen eines Nervenendgiftes vergiftet werden. Beispiele von solchen Zuckungsreihen mit wechselndem Reizintervall sind in den Figuren 1, 2 und 3 auf Tafel III beigegeben. Als Reizgeber diente der von Hüfler (1889) beschriebene Stromwähler, welcher einen bequemen Wechsel des Reizintervalls — bei den vorliegenden Versuchen immer von rund 6 auf $^{3}/_{4}$ Sekunden, also im Verhältnis von 8:1 — gestattet. Die Zuckungen wurden durch Öffnungsinduktionsschläge von maximalem Reizwert ausgelöst. Die Versuche wurden nicht bis zur völligen Erschöpfung des Präparates ausgedehnt, sondern schon vorher abgebrochen. Figur 1 stammt von einem unvergifteten Tiere und zeigt bei der ausserordentlich langsamen Entwicklung der Ermüdungserscheinungen alle Übergänge zwischen den Anfangs- und Endphänomenen. Natürlich konnten aus der langen Reihe nur einzelne charakteristische Bruchstücke entnommen werden. Figur 2 stammt von einem ganz schwach curaresierten Tiere und enthält die ganze Ermüdungsreihe, soweit sie aufgenommen wurde, ohne Weglassung; der Teil *b* schliesst unmittelbar an *a* an. Die Reihe der Figur 3 wurde an einem ziemlich stark mit Nikotin vergifteten Tiere (0,00003 ccm Nikotin pro Gramm Frosch) aufgenommen.

Die Resultate sind bei allen diesen Versuchen im Prinzip die gleichen, nur dem Grade nach verschieden. Beginnt man die Reihe am ganz frischen Präparate mit genügend langen Reizintervallen (in unserem Falle 6″, — Buckmaster hatte am curaresierten

---

1) Man darf hier wohl nur die Versuche berücksichtigen, die unter gleichen mechanischen Bedingungen angestellt sind, wie die Tetanusversuche, also bloss die Zuckungen des frei belasteten, nicht die des überlasteten Muskels.

Froschmuskel 60″ gefunden, vgl. Anmerkung 2), so bleiben die aufeinanderfolgenden Zuckungen gleich hoch. Sowie man aber das Reizintervall entsprechend verkürzt, erfolgt die bekannte „treppen“-förmige Zunahme der Zuckungshöhe, die nach schwacher Nikotin- und Curarinvergiftung vielleicht etwas steiler zu 'sein scheint (vgl. jedoch unten S. 301 Anm.) als am unvergifteten Tiere. Geht man mitten im Treppenanstieg wieder zu den längeren Reizintervallen über, so werden die Zuckungen zwar wieder niedriger als die der frequenten Teilreihe[1]), bleiben aber zunächst noch eine Weile beträchtlich höher als die zu Anfang mit demselben langen Reizintervall aufgenommenen. Der treppenförmige Anstieg der Zuckungshöhe geht freilich nicht nur nicht weiter, sondern die Kontraktionen werden sogar allmählich etwas kleiner. Es hinterlässt also die frequente Reizung eine fördernde Nachwirkung, welche sich auf eine Anzahl seltener Reizungen erstreckt, aber dann ganz allmählich abklingt[2]). Beim neuerlichen Übergange zur frequenteren Reizung kommt wiederum eine, diesmal etwas kürzere Treppe. Im weiteren Verlaufe des Versuches werden auch die Kontraktionen der selteneren Reizungen allmählich immer höher und die Treppe beim Übergang zur frequenten Reizung immer kürzer, bis schliesslich die Zuckungen der seltenen Teilreihen ungefähr gleich hoch sind wie die der frequenten. Eine ganz genaue Gleichheit lässt sich nicht leicht erzielen, weil die Zuckungshöhe der frequenten Teilreihe bei öfterer Wiederholung sich gleichfalls ändert. Denn während noch in diesem Stadium am Anfang der frequenten Teilreihe eine kurze Treppe vorhanden ist, beginnt sich bei einiger Ausdehnung der Reihe schon ein geringer Ermüdungsabfall einzustellen. Je ausgesprochener dieser letztere ist, desto deutlicher erheben sich die darauffolgen-

1) Als Teilreihe soll hier eine Anzahl von aufeinanderfolgenden Zuckungen mit gleichem Reizintervall bezeichnet werden. Die ganze Ermüdungsreihe zerfällt also in kurze frequente und seltene „Teilreihen“.

2) Diese Tatsachen sind nicht neu. So sahen Rossbach und Harteneck (1878, S. 5) am blutdurchströmten Warmblütermuskel, dass die Treppe sogleich aufhört, wenn man von einem ganz kurzen Reizintervall (1—2″) auf ein längeres von etwa 5″ übergeht, und dass dann die Hubhöhe rasch um einige Millimeter fällt. Ferner gibt Buckmaster (1886, S. 474) für den curaresierten, direkt gereizten Froschmuskel an, dass die Nachwirkung einer Zuckung durch längere Zeit aber mit abnehmender Grösse anhält, so dass bei einem Reizintervall von 60″ zwischen zwei Zuckungen ein Zuwachs kaum noch erkennbar ist. Nach mehreren Zuckungen dauert die Nachwirkung länger.

den seltenen Zuckungen über die Höhe der letzten der frequenten Teilreihe. Es kehrt sich also im Lauf der Ermüdungsreihe das ursprüngliche Höhenverhältnis zwischen den Zuckungen der frequenten und der seltenen Reizungen allmählich um. Dabei nimmt die Zuckungshöhe im Verlauf der seltenen Teilreihe selbst in der Regel sehr deutlich zu (vgl. besonders Figur 2 auf Tafel III von der 200sten Zuckung an). Nach Vergiftung mit Nervenendgiften ist diese ganze Entwicklung, ebenso wie die Ermüdung überhaupt (Böhm, 1894), bedeutend verkürzt. Während beim normalen Tier (Fig. 1 auf Tafel III) der Ermüdungsabfall und mit ihm auch die Zunahme der Zuckungshöhe beim Übergang zu grösseren Reizintervallen erst nach der 250sten Zuckung[1]) andeutungsweise beginnt, setzt er in Figur 2 vom schwach curaresierten Tier schon um die 100ste Zuckung herum ein, ja in Figur 3, bei noch stärkerer Nervenendwirkung, ist die Ermüdung so bedeutend, dass von der 200sten Zuckung ab sogar die Zuckungen der grösseren Reizintervalle schon einen Ermüdungsabfall zeigen. Diese letzte Reihe weist überdies eine Besonderheit auf, die ich einige Male beobachten konnte, und die darin besteht, dass die Zuckungen während des Ermüdungsabfalls alternierend hoch und niedrig werden, ohne dass man einen äusseren Anlass dafür nachweisen kann.

Die Gesamtheit aller dieser Erscheinungen zeigt nun eine so geradezu verblüffende Analogie zum Verhalten der Tetanushöhe bei Ermüdungsreihen mit abwechselnd seltener und frequenter Reizung (man vergleiche etwa Figur 3 auf Tafel III in dieser Abhandlung mit Figur 18 und 22[2]) in der ersten Abhandlung, dieses Arch. Bd. 93, S. 219 und 224), dass man die Vermutung, dass beide Phänomene auf denselben Grund zurückzuführen seien, nicht von der Hand weisen kann. Es scheint daher der Mühe wert, zu versuchen, durch eine genauere Analyse der Ermüdungserscheinungen zu etwas allgemeineren Sätzen zu gelangen.

---

1) Die Auszählung der Zuckungen habe ich bloss deswegen vorgenommen, um einen ungefähren Anhaltspunkt zur Orientierung in der Kurve zu geben (z. B. die weggelassenen Bruchstücke der Fig. 1 zu charakterisieren), nicht aber um daraus eine zahlenmässige Abhängigkeit der Ermüdung von der Anzahl der vorausgegangenen Reizungen oder Ähnliches festzustellen.

2) Bei dieser Gelegenheit sei ein störender Druckfehler in der Erklärung der Fig. 22 korrigiert! Es soll hier heissen: „dasselbe Thier, von welchem Fig. 18 stammt“, nicht aber „Fig. 15“.

Das Ergebnis der Experimente mit Einzelreizen kann man dahin zusammenfassen, dass am ermüdeten Nervenmuskelpräparate die Höhe der maximalen Zuckungen in ähnlicher Weise von der Länge des Reizintervalls abhängt wie am Herzen. Diese Analogie zwischen Herz und Skelettmuskel hatte wohl schon Engelmann beim Vergleich des Verhaltens der quergestreiften und glatten Muskulatur im Auge, insbesondere aber hat M. von Frey (1888) ausdrücklich darauf hingewiesen (auch Wedensky, siehe S. 329 dieser Abhandlung).

Wenn wir nun diese Analogie weiterentwickeln wollen, so ist es für die folgenden Betrachtungen zweckmässig, nach dem Vorgange von H. E. Hering (1901) und Engelmann (1902, S. 1) auseinanderzuhalten die „Reizbarkeit" des Präparates von der (maximalen) „Leistungsfähigkeit" desselben (A. Fick, der diese Begriffe zuerst trennte [1864, S. 34 ff.], gebrauchte für Leistungsfähigkeit den Ausdruck „Erregbarkeit"). Die Reizbarkeit eines erregbaren Gebildes ist charakterisiert durch die Höhe derReizschwelle. Das Mass der jeweiligen (maximalen) Leistungsfähigkeit ist gegeben durch die Grösse der — nicht etwa überhaupt zu irgendeiner Zeit, sondern der gerade im Momente der Untersuchung auslösbaren — maximalen Erregung.

Die Änderung der Leistungsfähigkeit des Muskels und des Nervenendorganes während der Ermüdung nebst Bemerkungen über die „Treppe".

Das Mass der Leistungsfähigkeit des Muskels selbst bestände nach der eben gegebenen Definition in der Grösse des der maximalen Kontraktion zugrunde liegenden Stoffwechselprozesses, der Erregung. In der gleichen Weise wird aber auch die Leistungsfähigkeit der Nervenfaser und des Nervenendorgans bestimmt durch die Grösse der Maximalerregung, deren sie fähig isi. Nun hängt bei indirekter Reizung die Grösse der Muskelerregung mit ab von der Grösse der durch den nervösen Apparat zugeleiteten Erregung, ist also auch abhängig von der Leistungsfähigkeit des nervösen Apparates. Wenn wir daher die Leistungsfähigkeit des Muskels selbst bestimmen wollen, so ist es notwendig, dass wir auch den Muskel direkt reizen. Bei indirekter Reizung könnte die Erregung des Muskels dadurch kleiner werden, dass in der Nervenfaser oder im Nervenendorgan die Leistungsfähigkeit herabgesetzt ist. Man würde dann durch eine für den nervösen Apparat maximale Reizung gar nicht mehr eine maximale

Kontraktion des Muskels auslösen. Sicher ist das bei Ermüdungsversuchen der Fall (siehe weiter unten!). Aber auch für das ganz frische Präparat wird man den Reizerfolg bei indirekter Reizung kaum ohne weiteres als zuverlässigen Ausdruck der Leistungsfähigkeit des Muskels selbst betrachten dürfen. Es soll daher im folgenden bei solchen Versuchen mit indirekter Reizung, bei welchen man den Einfluss der Leistungsfähigkeit des Muskels und des nervösen Apparates (speziell des Nervenendorgans) auf den Reizerfolg nicht gesondert feststellen kann, immer nur von der „Leistungsfähigkeit des Präparates" als Ganzem gesprochen werden.

In welcher Weise hängt nun die Leistungsfähigkeit zunächst des frischen Präparates vom Reizintervall ab, und wie ändert sich das Verhältnis während der Ermüdung? Man kann dabei die Grösse der Muskelerregung zu erschliessen suchen aus der bei der Erregung entwickelten Wärmemenge, aus der Stärke der Aktionsströme sowie unter gewissen einfachen Versuchsbedingungen aus der Höhe der Kontraktionen.

Wärmeentwicklung und Aktionsströme sind in bezug auf ihre Abhängigkeit von der Reizfrequenz bisher nur am frischen Präparat bei indirekter Reizung untersucht worden. Am wichtigsten sind hier die Versuche von Schenck und Bradt (1894). Die Autoren verglichen miteinander die Boussolausschläge, welche durch die bei Einzel- und Doppelreizungen entstehenden Thermoströme erzeugt wurden. Sie massen also zwar nicht die Wärmemenge, welche bei jeder Erregung entstand, aber eine ihr wahrscheinlich angenähert proportionale Grösse (vgl. darüber A. Fick, 1874, S. 156 ff.).

Die Autoren fanden nun, dass bei isometrischen summierten Zuckungen die Wärmebildung mit zunehmendem Reizintervall gleichmässig zunimmt, von der der einfachen Zuckung entsprechenden Grösse bis zum doppelten Betrage der Wärme bei der einfachen Zuckung. „Wir können uns das so deuten: Der erste Reiz verursacht im Muskel einen solchen Zustand der Erregbarkeit[1]), dass der folgende einen geringeren Stoffumsatz zur Folge hat. Dieser Zustand geht nach kurzer Zeit — etwa 0,1 bis 0,2″ — wieder verloren, der Muskel hat dann wieder seine frühere Erregbarkeit. Wir können diese Veränderung in üblicher Weise als durch ‚Ermüdung'

1) Die Autoren bezeichnen hier und im folgenden Satze nach Fick als „Erregbarkeit" dasselbe, was wir nach Engelmann „Leistungsfähigkeit" genannt haben.

bedingt bezeichnen, ohne damit behaupten zu wollen, dass wir in der Erklärung weitergekommen sind." (S. 174, l. c.) Neben dem „ermüdenden" Einfluss der ersten Erregung auf die nachfolgende wird aber die maximale Leistung nach Schenck und Bradt mit beeinflusst durch die Spannung und durch den Kontraktionszustand, welcher im Momente der zweiten Reizung vorhanden ist. Durch diesen letzteren Einfluss wird insbesondere die Kurve der Wärmeentwicklung bei isotonischen Doppelzuckungen kompliziert. Hier nimmt nämlich die Wärmebildung zuerst zu bis zu einem relativen Maximum — dem 1½fachen der Einzelzuckung —, das erreicht wird, wenn die Ausgangshöhe der zweiten Zuckung in der Mitte des aufsteigenden Schenkels der ersten liegt. Dann nimmt die Wärmebildung wieder ab bis zu einem relativen Minimum — dem 1⅓fachen der Einzelzuckung —, das dann erreicht wird, wenn die zweite Zuckung auf dem Gipfel der ersten ansetzt, und weiter wieder zu, bis bei völliger Trennung der beiden Zuckungen das Doppelte der Wärmebildung der einzelnen Zuckung erreicht ist (l. c. S. 150 ff.).

Aus diesen Versuchen geht also jedenfalls das eine ganz klar hervor, dass die Leistungsfähigkeit des Präparates nach jeder Erregung nachweislich von Null an bis zu einem sodann gleichbleibenden Maximalbetrage ansteigt. Der Anstieg ist bei isotonischen Doppelzuckungen kein kontinuierlicher, sondern wird durch sekundäre Einflüsse, welche einer stärkeren Änderung des Kontraktionszustandes parallel gehen, etwas gestört.

Auf noch mehr indirektem Wege, nämlich aus dem Verhalten der Wärmeentwicklung im Muskel beim Tetanisieren mit mehr oder weniger frequenten Reizen, erschloss ein allmähliches Ansteigen der Leistungsfähigkeit des Präparates nach jeder Erregung auch Schönlein (1883, zit. nach Hermann's Jahresber.) auf Grund eigener Experimente sowie nach den Versuchen von R. Heidenhain (1864, S. 128) und A. Fick (1874, S. 154). Das gleiche ergibt sich nach Schönlein (1886) aus dem Verhalten der negativen Schwankung bei Galvanometerversuchen, am deutlichsten aus den Versuchen desselben Autors (1889) mit dem Rheotom. Untersuchungen über das Verhalten der Aktionsströme des Muskels am Kapillarelektrometer liegen merkwürdigerweise noch nicht vor, obgleich gerade diese noch weitere Aufschlüsse liefern könnten [1]).

1) Am markhaltigen Nerven ist trotz der grösseren technischen Schwierigkeiten der Untersuchung dieser Versuch schon ausgeführt worden. Wenigstens

Während die bisher erwähnten Versuche nur Aufschluss über das Verhalten des frischen unermüdeten Präparates geben, erstrecken sich die Untersuchungen über die Höhe der maximalen Kontraktionen auch auf das ermüdete Präparat. Hierbei stösst man allerdings bei ganz kurzen Reizintervallen auf die eigentümliche Schwierigkeit, die durch die Superposition der Zuckungen bedingt ist, d. h. man ist nicht imstande, mit Bestimmtheit aus der summierten Zuckung den Teil herauszuschälen, welcher auf die erste, und jenen, welcher auf die zweite Erregung zurückgeführt werden muss. Denn nach Schenck (1903) trifft weder die bekannte Helmholtz'sche Regel zu, noch kann man annehmen, dass die Superposition so erfolgt, als ob die erste Zuckung ungestört weiter verliefe und die Ordinaten der zweiten Zuckung sich einfach algebraisch zu denen der ersten addieren. Wir müssen uns daher damit begnügen, aus dem Verhalten der Zuckungshöhe zu einer Zeit, wo die Superposition nicht mehr so stark mitspielt, unsere Schlüsse zu ziehen, d. h. also aus solchen Kurven, in welchen die zweite Reizung in den absteigenden Teil der ersten Zuckung hineinfällt. Da gaben nun zuerst Kronecker und Hall (1879, S. 33 ff.) an, dass bei Doppelzuckungen am ermüdeten Präparate die zweite Zuckung um so kleiner ausfällt, je schneller sie der ersten folgt, und indem sie sich auf die oben schon zitierten Sätze von Kronecker über den Einfluss des Reizintervalls bei Ermüdungsreihen mit Einzelzuckungen berufen, sagen sie (S. 37): „Die Beobachtung, . . . dass am höheren Orte im Abfalle der ersten Kurve aufgesetzte addierte Zuckungen nicht nur relativ, sondern auch absolut niedriger sind als von tieferen Stellen der ersten Kurve sich erhebende, lässt darauf schliessen, dass die Ermüdung mit wachsender Reizfrequenz sehr schnell zunimmt."

Am wichtigsten für die Beurteilung unserer eigenen Versuche ist die ganz systematische Untersuchung dieser Verhältnisse durch M. v. Frey (1888), weil hier zum ersten (und, wie es scheint, bisher einzigen) Male die Abhängigkeit der Kontraktionshöhe vom Reizintervall am direkt gereizten curaresierten Muskel bestimmt

---

zeigen die Kurven von Gotch (1899) deutlich, dass die zweite Erregung um so kleiner ist, je kürzer das Reizintervall. Am Skelettmuskel haben Kollege Garten und ich in einer gemeinsam begonnenen Untersuchung am Capillarelektrometer übrigens ebenfalls schon Belege für diese Tatsache in der Hand.

wurde. M. v. Frey vereinfachte überdies die Versuchsbedingungen wesentlich dadurch, dass er den Einfluss der „Selbstunterstützung“ des Muskels (vergl. M. v. Frey, 1887) durch äusserst geringe Belastung möglichst ausschaltete und ferner, um den störenden Einfluss der verlangsamten Erregungsleitung im ermüdeten Muskel auszuschliessen, ausser den Verkürzungskurven auch noch Verdickungskurven zum Vergleiche heranzog. Unter diesen Bedingungen fand er nun, dass am ermüdeten Muskel der Gipfel der zweiten Zuckung, wenn er in den absteigenden Teil der ersten hineinfiel, ganz regelmässig beträchtlich niedriger lag als der Gipfel der ersten Zuckung. Am ganz frischen Muskel war eine solche Depression des zweiten Kurvengipfels nur ganz ausnahmsweise vorhanden. Wenn wir nun voraussetzen, dass in diesen Versuchen die Zuckungshöhe der Grösse der Erregung entspricht — und das dürfte für den frischen Muskel und für die Verdickungskurven auch am ermüdeten Muskel wohl einigermaassen zutreffen — so ergibt sich daraus, dass die Restitution der vollen Leistungsfähigkeit am frischen Muskel sehr rasch, schon im ansteigenden Teil der ersten Zuckung, erfolgt sein muss. Die Art der Zunahme des mechanischen Effekts in diesem Teil lässt sich aus den v. Frey'schen Kurven allerdings auch nicht ableiten. Wohl aber erhalten wir weiteren Aufschluss über die Veränderungen der Zuckungshöhen bei der Ermüdung. Je stärker nämlich der Muskel ermüdet wurde, desto deutlicher wurde die Depression des zweiten Kurvengipfels, und desto länger hielt sie an. Während sie sich am schwach ermüdeten Muskel nur auf ganz kurze Zeitintervalle (wenige Hundertstelsekunden) beschränkte, erstreckte sie sich am stark ermüdeten Muskel schliesslich weit über die Dauer der ersten Zuckung hinaus. Je mehr also der Muskel ermüdet, desto langsamer restituiert sich nach jeder Erregung seine Leistungsfähigkeit so weit, dass er wieder eine der vorhergehenden gleiche Zuckung zu liefern vermag.

Hier schliessen sich nun unsere eigenen Experimente an. Man könnte sie direkt als Fortsetzung der v. Frey'schen betrachten, wenn nicht eine prinzipielle Unterscheidung gemacht werden müsste. Unsere Versuche beziehen sich nämlich nicht, wie die v. Frey'schen, auf die Veränderungen der Leistungsfähigkeit des Muskels selbst — wenigstens nicht ausschliesslich —, sondern vorwiegend auf die des Nervenendorgans. Bei längerer indirekter Reizung ermüdet ja ausser der Muskelfaser selbst auch das Nervenendorgan. Das geht

hervor aus den Beobachtungen von Waller (1885) und anderen (die Literatur darüber ist ausführlich zusammengestellt von Joteyko in Richet's Dictionaire de Physiol. t. VI p. 64), dass nach anhaltender Nervenreizung zuerst die indirekte Erregbarkeit schwindet, während die direkte noch erhalten ist. Bei den Ermüdungsreihen mit indirekter Reizung am unvergifteten Tiere hat man also eine Kombination der Muskel- und Nervenendorganermüdung vor sich, deren Einfluss auf den Reizerfolg auseinanderzuhalten nicht immer möglich sein wird. Nun kann man aber durch passende Vergiftung des Tieres mit Nervenendgiften die Ermüdung des Nervenendorganes gewissermaassen in den Vordergrund rücken und für sich allein studieren. Vergiftung mit Curarin, Nikotin oder auch schwache Äthernarkose kürzt die Ermüdungsreihe bei indirekter Reizung beträchtlich ab[1]), das Präparat wird leichter ermüdbar (Böhm, 1894). Der Muskel selbst wird bei den hierfür verwendeten und selbst bei noch viel grösseren Giftdosen nicht wesentlich geschädigt, seine Ermüdungsreihe bleibt lang. Das ist vom curaresierten Muskel bekannt, am ätherisierten Tiere habe ich mich durch besondere Versuche noch eigens davon überzeugt. Wenn wir also nach Vergiftung mit Nervenendgiften bei indirekter Reizung etwa schon nach 100 Reizungen einen starken Ermüdungsabfall sehen, während er bei direkter Reizung vielleicht erst nach 300 bis 400 Reizungen beginnt, so kann man sagen, dass im ersteren Falle, da der Muskel selbst noch unermüdet ist und eine Ermüdung der Nervenfaser unter diesen Umständen wohl kaum angenommen werden kann, die Ermüdung ausschliesslich das Nervenendorgan betroffen hat. Hier liegen also verhältnismässig einfachere Verhältnisse vor als bei den Versuchen mit indirekter Reizung am unvergifteten Tiere, und insbesondere dürfen wir hier mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Höhe der einfachen Zuckungen einen Schluss auf die Grösse der Erregung im Nervenendorgan ziehen[2]).

Nach dem Ergebnis unserer Versuche und dem Vergleich der-

---

1) Auch die Anfangstreppe scheint dabei steiler zu werden, doch liesse sich das mit Bestimmtheit erst behaupten, wenn man in einer grossen Zahl von Versuchen den hyperbolischen Treppenanstieg nach Buckmaster's Vorgang (1886) messen würde.

2) Es wäre bloss zu berücksichtigen, dass vielleicht, während im Nervenendorgan schon der Ermüdungsabfall einsetzt, im Muskel noch die Anfangstreppe weitergehen könnte.

selben mit den Experimenten v. Frey's können wir nun annehmen, dass die Ermüdung im Nervenendorgan qualitativ in derselben Weise erfolgt wie im Muskel selbst. Zwar fehlen in unseren Versuchen die ganz kurzen Reizintervalle, und deutliche Differenzen in der Zuckungshöhe werden daher erst sichtbar, wenn die Ermüdung schon einigermaassen vorgeschritten ist. Wenn man aber am ermüdeten Präparate die ersten zwei Zuckungen einer frequenten Teilreihe (z. B. vom Ende der Fig. 2 auf Taf. III) isoliert herausgreift — das entspricht etwa einer Doppelreizung nach einer längeren Ruhepause — dann sieht man hier dieselbe Depression des zweiten Kurvengipfels, die natürlich (bei gleichem Reizintervall) mit der Ermüdung und der Stärke der Vergiftung immer mehr zunimmt, also in einem extremen Fall, wie in Figur 3, ausserordentlich stark wird und da schliesslich sogar bei langen Reizintervallen (zwei aufeinanderfolgenden Zuckungen der letzten seltenen Teilreihe) zu beobachten ist.

Lässt man das durch wiederholte Reizungen ermüdete, durchblutete Präparat sich längere Zeit wieder erholen, so steigt seine Leistungsfähigkeit (beim vergifteten Präparate die des Nervenendorgans) allmählich wieder zur vollen normalen Höhe an. Ein ungefähres Bild von der Art dieses — übrigens wohl bekannten[1]) — Anstiegs der Leistungsfähigkeit kann man in unseren Kurven aus dem Ende einer frequenten Teilreihe (z. B. in Figur 2 dem Ende der kurzen Reihe um die zweihundertste Zuckung herum) und den darauffolgenden seltenen Reizungen ableiten. $^3/_4$ Sekunden nach der letzten Reizung ist die Leistungsfähigkeit so weit gestiegen, dass die Höhe der Zuckung hinter der der unmittelbar vorhergehenden nur um ganz wenig zurückbleibt. Nach 6″ ist die Höhe der Zuckung wohl noch beträchtlich weiter angestiegen, aber doch nicht mehr so rasch wie anfangs. Von da an erfolgt der Anstieg der Zuckungshöhen noch langsamer, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass er durch die wenn auch seltenen Probereizungen aufgehalten wird. Fielen diese weg, so würde er natürlich etwas steiler sein (vergl. die weitere Zunahme der Zuckungshöhen am Ende der Figur 2 bei Verlängerung des Reizintervalls von 6 auf 12″), aber im ganzen

1) Ein ähnlicher Erholungsversuch, wie er oben beschrieben ist, noch auf viel längere Intervalle ausgedehnt, findet sich schon bei Kronecker (1871, S. 218). Zwar ist dort mit der Ermüdung des Nervenendorgans wohl auch eine Ermüdung des Muskels selbst verknüpft, aber das ändert den Verlauf der Erholung kaum sehr.

doch das Bild einer anfangs steiler, später immer allmählicher ansteigenden Kurve bieten.

Vergleichen wir diese Form der Restitution der vollen Leistungsfähigkeit am ermüdeten mit der am frischen Präparate, wie sie durch die Beobachtungen der Wärmeentwicklung gewonnen wurde, so können wir das Gesamtresultat der Versuche in folgende Sätze zusammenfassen: *Nach jeder* **maximalen** *Erregung* (nur solche sind bisher untersucht worden) *steigt die Leistungsfähigkeit des Präparates von Null bis zur vollen Höhe an. Diese Restitution der Leistungsfähigkeit nach der (maximalen) Erregung erfolgt am frischen Präparat sehr rasch, wird aber bei fortschreitender Ermüdung immer gedehnter, doch so, dass ihr Verlauf am ermüdeten Präparate einer anfangs steiler, später immer langsamer ansteigenden Kurve entspricht. In dem Maasse, als sich das ermüdete Präparat wieder erholt, erfolgt auch die Restitution der vollen Leistungsfähigkeit nach der Erregung wieder rascher.* Schaltet man also mitten in eine Ermüdungsreihe eine längere Pause ein, so ist danach nicht bloss die erste Zuckung höher als die letzte Zuckung vor der Pause, sondern auch noch eine ganze Reihe folgender, die mit dem gleichen Reizintervall aufgenommen werden wie vor der Reizpause. *Die Ermüdung ist also gekennzeichnet durch Verzögerung, die Erholung durch Beschleunigung der Restitution der Leistungsfähigkeit nach jeder Erregung.*

Man kann sich — eine sehr rasche Ermüdung und Erholung des Präparates vorausgesetzt — die Verhältnisse ungefähr durch das Schema der Textfigur 1 versinnlichen. Als Abszisse sei die Zeit, als Ordinaten seien die Höhen der maximalen Zuckungen aufgetragen wobei deren zeitliche Ausdehnung der Einfachheit halber unberücksichtigt bleiben soll. Die gestrichelte Linie nach jeder Zuckung gibt an, wie hoch sich in jedem Zeitpunkt die maximale Zuckung erheben würde, wenn die vorhergehende Erregung die letzte der Reihe wäre. Insoweit als man annehmen kann, dass die Höhe der maximalen Zuckung der Grösse der maximalen Erregung parallel geht, gibt also die gestrichelte Kurve zugleich die Art der *Restitution der Leistungsfähigkeit* nach jeder maximalen Erregung an. Der Anfang der Restitutionskurve, in welchem das

von Schenck und Bradt beobachtete erste Maximum liegen müsste, ist weggelassen worden, weil die Höhe der superponierten Zuckung gar keinen Rückschluss auf die Grösse der Einzelerregung gestattet. Man sieht nun unmittelbar aus der Figur, wie sich aus der allmählichen Dehnung der Restitutionskurve infolge der fortschreitenden Ermüdung ergibt, dass bei gleichbleibendem Reizintervall die Zuckungen allmählich an Höhe abnehmen müssen. Bei der Verlängerung des Reizintervalls nimmt dagegen nicht bloss die Höhe der nächsten Zuckung zu, sondern es wird zugleich der Anstieg der Leistungsfähigkeit danach wieder steiler. Geht man nach der seltenen Reizung wie der zurfrequenten über, so wiederholen sich infolgedessen die Vorgänge vom Anfang der Figur.

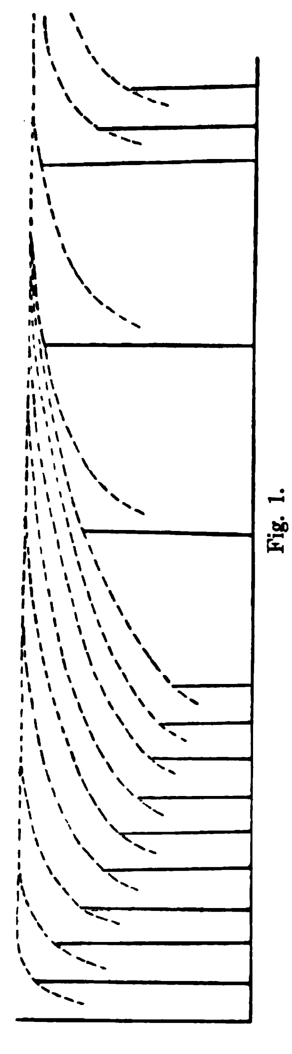


Fig. 1.

Freilich sind mit diesem Schema, das sich unseren Kurven gut anschmiegt, nicht alle Einzelfälle erschöpft. Unberücksichtigt bleiben dabei die Erscheinungen, die man nach ganz langen Reizpausen bekommt, das anfängliche Sinken und Wiederansteigen der Kontraktionen (Buckmaster's [1887] einleitende Zuckungen, die Beobachtungen von Jensen [1901] und R. Müller [1901]). Hierin liegen noch weitere sekundäre Modifikationen des Ermüdungsablaufs versteckt, die als Spezialfälle in diesem groben Schema übergangen werden müssen.

Im übrigen enthält diese Darstellung nur eine Wiedergabe von Tatsachen: das Verhalten der maximalen Zuckungshöhen und einen ersten Schluss daraus auf die Leistungsfähigkeit des Präparates. Eine Hypothese käme in die Beschreibnng erst hinein, wenn man die Restitution der vollen Leistungsfähigkeit nach jeder Einzelerregung als einen Assimilationsvorgang auffasste und die Verzögerung der Assimilation am ermüdeten Präparate als Folge der Abnahme des augenblicklich verfügbaren Assimilationsmateriales oder

als Wirkung der Anhäufung von gewissen Zersetzungsprodukten des Stoffwechsels (Ermüdungsstoffen) betrachtete.

Wenn man die Restitution der Leistungsfähigkeit auf einen Assimilationsvorgang bezieht, so muss man, um die von Schenck und Bradt beobachtete Wiederabnahme der Erregungsgrösse nach dem ersten Maximum zu erklären, jedenfalls annehmen, dass die Leistungsfähigkeit ausserdem noch durch andere Vorgänge mit beeinflusst wird. Gegen die Ansicht, dass die Anhäufung von Dissimilierungsprodukten im Muskel erniedrigend auf die Zuckungshöhe wirken, hat sich Jensen (1901, S. 82 Anm.) ausgesprochen. Es ist zuzugeben, das auch die Abnahme des augenblicklich verfügbaren Assimilierungsmaterials diesen Einfluss haben könnte. Indessen werden die oben besprochenen Verhältnisse bei der Ermüdung doch am klarsten, wenn man annimmt, dass die Restitution der Leistungsfähigkeit durch gewisse Zersetzungsprodukte des Stoffwechsels verzögert werde. Da diese „Ermüdungsstoffe" (es ist zu beachten, dass diese Stoffe für den Muskel und das Nervenendorgan verschieden sein könnten) aus dem durchbluteten Muskel doch erst allmählich herausgeschwemmt (im ausgeschnittenen vielleicht sonstwie unschädlich gemacht) würden, so würde man leicht einsehen, warum bei frequenten Reizungen die Ermüdung rasch fortschreitet. Die Ermüdungsstoffe würden sich dann mehr anhäufen, bei grösseren Reizintervallen würden sie dagegen jedesmal vor der neuen Reizung beseitigt werden können. Da ferner die Menge der Ermüdungsstoffe doch von der Grösse der vorhergehenden Zersetzungen abhängig wäre, so würde beim plötzlichen Übergang von seltenen zu hohen Reizfrequenzen die Ermüdung anfangs rascher, dann aber — bei abnehmender Zersetzungsgrösse — langsamer fortschreiten (vgl. die letzten Reihen der Figuren 1 und 2 auf Tafel III), ja es könnte sich zuletzt unter Umständen am blutdurchströmten Muskel ein Gleichgewichtszustand herstellen. Wenn nämlich die Ermüdung bis zu einem gewissen Grade vorgeschritten wäre, so könnte die Zersetzung so gering werden, dass die dabei neugebildeten „Ermüdungsstoffe" in der Reizpause ganz beseitigt werden könnten, die weitere Ermüdung also hintangehalten würde. Beim Frosch, der ausserordentlich viel leichter ermüdet als z. B. das Kaninchen, ist dies wohl kaum je der Fall, dagegen ist es am Menschen bei ergographischen Versuchen von Maggiora (1890, S. 201) sowie neuerdings von Schenck (1900) und Hough (1901) beobachtet worden.

Beachtenswert ist ferner, dass im Anfang der Ermüdungsreihe, während des Treppenstadiums, die Leistungsfähigkeit des Muskels anscheinend in der entgegengesetzten Weise von der Reizfrequenz abhängig ist: Die Treppe tritt erst von einer gewissen höheren Reizfrequenz an auf; beim Übergange zu selteneren Reizungen nimmt die Höhe der maximalen Kontraktionen wieder ab. Die Kurve der Leistungsfähigkeit würde sich demnach im Beginn der Ermüdungsreihe nach jeder Erregung zu einem etwas höheren Maximum erheben, als sie vorher erreichte, dann aber wieder allmählich sich senken.

Man könnte sich dies in analoger Weise erklären wie den Ermüdungsabfall, dass nämlich gewisse Stoffwechselprodukte in ganz geringen Konzentrationen eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit hervorrufen, wie dies ja A. Waller (1899) und Boruttau (1901, S. 337 ff.) insbesondere für die Kohlensäure angegeben haben. Wenn die Reize zu selten aufeinanderfolgen, so werden vielleicht die gebildeten Produkte aus dem Muskel herausgeschwemmt oder im Muskel selbst weiter verändert, die Erhöhung der Leistungsfähigkeit, die „Treppe", bleibt aus [1]) — wobei ich übrigens nicht versäumen will, zu bemerken, dass die Vergrösserung der Zuckungshöhen bei der Treppe nicht bloss auf vermehrte Leistungsfähigkeit, sondern auch noch auf ganz andere Momente zurückgeführt werden könnte.

Dürfen wir nun unsere aus der Betrachtung der Einzelzuckungen gewonnenen allgemeinen Sätze auch auf den Tetanus übertragen? Kronecker (1871, S. 220ff.; 1880) hat dies bekanntlich für sein Ermüdungsgesetz (dass die Ermüdung nur abhängt von der Reizfrequenz, nicht aber von der geleisteten Arbeit) getan. Er fand dies auch im Tetanus insofern bestätigt, als die Tetani frequenter Reizungen rascher absinken als die seltenerer. Wir können heute sagen, dass die Übereinstimmung sogar noch weiter geht, indem der Tetanus bei frequenter Reizung nicht bloss rasch absinkt, sondern beim Übergang zur seltenen Reizung sich sogar ebenso wieder erhebt, wie dies auch Einzelzuckungen beim Übergang von der frequenteren zur seltenen Reizfolge tun. Das weist doch darauf hin, dass auch bei den kurzen Reizintervallen, mit denen wir es beim Tetanus zu tun haben, die Ermüdung mit derselben Gesetzmässigkeit erfolgt wie bei den Einzelzuckungsreihen, d. h., dass auch der steile Anfangsteil der Restitutionskurve der Leistungsfähigkeit bei der Ermüdung gedehnter wird. Freilich, ob wir die Restitutionskurven der Leistungsfähigkeit in Fig. 1 nach jeder Erregung von Null an gleichmässig, ohne Schwankungen, ansteigen lassen dürfen, ist fraglich. Nach den Untersuchungen von Schenck und Bradt ist wenigstens für gewisse Fälle zu vermuten, dass im Anstieg der Restitutionskurve ein erstes Maximum liegt. Hierdurch wäre unter Umständen ein relatives Optimum des Reizintervalls gegeben. Wenn das der Fall ist, so muss man zwar

1) Eine gewisse Stütze fände diese Hypothese auch darin, dass nach einigen Probeversuchen die fördernde Nachwirkung jeder Erregung beim ausgeschnittenen Froschmuskel viel länger anzuhalten scheint als beim blutdurchströmten Muskel, da in letzterem die Zersetzungsprodukte des Stoffwechsels viel rascher beseitigt werden können.

bei geringer Verlängerung des Reizintervalls über dieses Optimum hinaus wieder schwächere Erregungen bekommen, ähnlich wie bei einer Verkürzung des Reizintervalls unter das Optimum. Aber ein Ermüdungsabfall würde bei längerer Reizung in jedem dieser Fälle eintreten, d. h. die ganze Restitutionskurve nach jeder Erregung müsste bei der Ermüdung gedehnter werden. Das erste Maximum von Schenck und Bradt würde nur eine sekundäre Komplikation bedeuten, die wir aber insbesondere beim Übergange von einer Reizfrequenz zur anderen während des Tetanisierens zu berücksichtigen hätten.

Die grösste Schwierigkeit für die Analyse des Tetanus besteht darin, dass wir dabei ja nicht einmal angenähert die Grösse der einzelnen Erregungen kennen, sondern bloss die Grösse des aus den einzelnen superponierten Zuckungen entstandenen mechanischen Gesamteffektes. Die Höhe des Tetanus hängt also nicht bloss von den bisher besprochenen, sondern überdies noch von allen jenen Faktoren ab, welche für die Superposition der Zuckungen massgebend sind. Als solche kommen nach den Untersuchungen M. v. Frey's (1887, 1888) in Betracht:

1. Die Selbstunterstützung des Muskels, nur beim belasteten Muskel (also auch in unserem Falle) vorkommend, die im allgemeinen um so wirksamer sein wird, „je höher in der einfachen Zuckungskurve der Punkt liegt, in welchem der Muskel von dem zweiten Reize getroffen wird“ (1887, S. 202);

2. die „Kontraktur“ (1887, S. 200 ff.), deren Entwicklung ausser von anderen Umständen hauptsächlich davon abhängt, „wie rasch der zweite Reiz dem ersten folgt, so dass die Kurve der Doppelreizung sich um so höher über die einfache erheben wird, je kleiner das Reizintervall ist“;

3. jene Zusammensetzung der Zuckungen im engeren Sinne, welche nach den Versuchen am unbelasteten Muskel wahrscheinlich überdies angenommen werden muss (1888, S. 225), und welche in ähnlicher Weise wie die Kontraktur vom Reizintervall abhängt.

Da es selbst unter relativ einfachen Versuchsbedingungen nicht gelungen ist, den Einfluss dieser einzelnen Faktoren scharf zu sondern, so ist es natürlich unter den verwickelten Bedingungen meiner Versuche vorläufig gar nicht möglich, bestimmtere Aussagen zu machen. Ich muss mich daher zunächst bloss an die Tatsache halten, dass infolge des Zusammenwirkens aller der genannten Ein-

flüsse auf die Zuckungshöhe die Tetani der höheren Reizfrequenzen am raschesten und steilsten sich erheben, wohl deshalb, weil dann die Wirkung der unter 2 und 3 angeführten Faktoren sich am stärksten geltend macht.

Hält man sich an den Satz von Schenck (1903, S. 437), dass die „Zusammensetzung der Zuckungen im engeren Sinne" darin besteht, „dass der zweite Reiz neue kontraktile Kräfte auslöst, während die vom ersten Reiz herrührenden kontraktilen Kräfte noch wirksam sind und bleiben", so kann man sich auch so ausdrücken: Von je mehr — ungefähr gleich grossen — Erregungen sich die mechanischen Effekte addieren, desto rascher steigt, unter sonst gleichbleibenden Verhältnissen, der Tetanus an. Nach dieser Auffassung würde der Einfluss der Kontraktur und der Zusammensetzung der Zuckungen sich nicht auf die Erregungsgrösse, sondern bloss auf das Gebiet des mechanischen Effekts erstrecken. Wie es in dieser Beziehung mit der Selbstunterstützung des Muskels steht, ist fraglich.

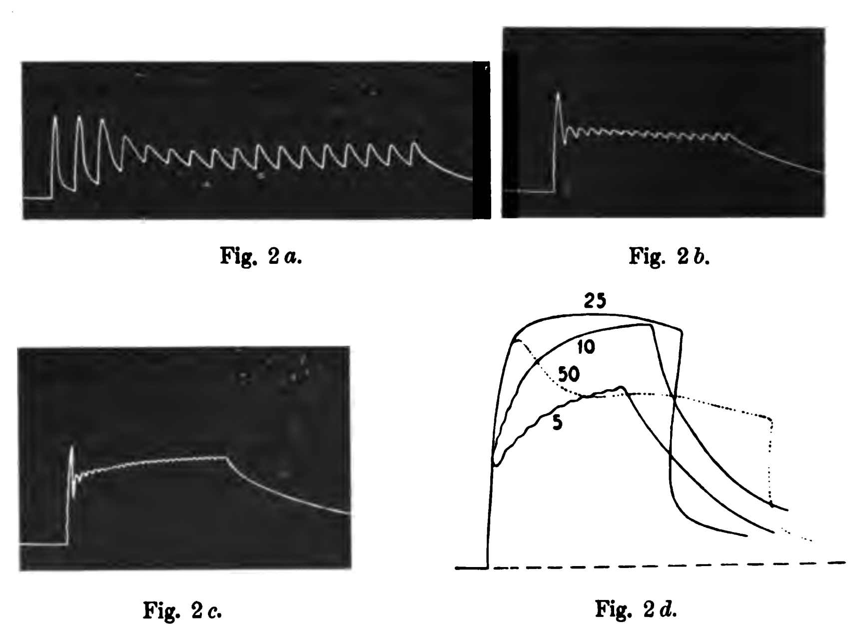


Fig. 2 *a*. Fig. 2 *b*.

Fig. 2 *c*. Fig. 2 *d*.

Fig. 2 *a—d*. Rana temporaria (fusca), Warmfrosch. (Januar 1904.) Ausgeschnittenes Nervmuskelpräparat (Gastrocnemius). Indirekte, übermaximale Reizung mit verschiedener Reizfrequenz am schwach ermüdeten Präparate. In Fig. *a* erfolgt ein Reiz in 1½″; in Fig. *b* zwei Reize in 1½″; in Fig. *c* vier Reize in 1½″. In Fig. *d* sind die Kurven höherer Reizfrequenzen in derselben Weise übereinander kopiert wie in der ersten und zweiten Abhandlung dieser Reihe. Die Zahlen an den Kurven geben dabei die Zahl der Reize in der Sekunde an. Bei den Kurven 5 und 10 sind die Zuckungswellen nicht ganz genau reproduziert.

Den Einfluss der Superposition der Zuckungen auf die Tetanushöhe kann man sich auf die Weise sehr anschaulich machen, dass

man am schwach ermüdeten Präparate, an welchem bei Summation im absteigenden Teil der ersten Zuckung die Depression des zweiten Zuckungsgipfels schon deutlich ausgesprochen ist, kurze Tetani mit verschiedenen Reizfrequenzen aufnimmt. Die Textfiguren 2 *a—d* vom belasteten Muskel mögen dafür ein Beispiel bieten. In Figur *a* ist eine am ermüdeten, herausgeschnittenen Präparate nach längerer Reizpause aufgenommene Einzelzuckungsreihe abgebildet, die eben den Übergang zum unvollkommenen Tetanus zeigt, in den Fig. *b* und *c* unvollkommene Tetani mit 4 bezw. 8 Reizen in 3 Sekunden. Sodann wurden der Reihe nach die Tetanuskurven mit 5, 10, 25 und 50 Reizen in der Sekunde verzeichnet, die in Fig. 2*d* übereinander kopiert sind. Bei der Einzelzuckungsreihe (Fig. *a*) sind die ersten Zuckungen hoch („einleitende Zuckungen“ nach Buckmaster, 1886), daran schliesst sich ein Ermüdungsabfall mit einer schwachen „sekundären Erhebung“. Bei den unvollkommenen Tetanis der Fig. *b* und *c* ist die einleitende Zuckung auch noch höher als der darauf folgende Tetanus („Tetanus mit zwei Gipfeln“ nach v. Frey, 1887, vgl. auch Kurven bei Valentin, 1882), der bei der niedrigeren Reizfrequenz der Fig. 2*b* sich dauernd auf gleicher Höhe hält, bei der doppelt so hohen Reizfrequenz (Fig. 2*c*) aber ganz allmählich ansteigt. Bei den Tetanis mit 5 und 10 Reizen in der Sekunde ist die einleitende Zuckung als besondere Zacke zwar ebenfalls noch zu erkennen, an sie aber schliesst sich sofort ein weiterer, über die erste Zuckung weit hinausgehender Anstieg des Tetanus an. Dieser Anstieg ist um so steiler, der Tetanus erreicht viel früher eine grössere Höhe, je höher die Reizfrequenz ist — vorausgesetzt, dass man nicht zu solch hohen Reizfrequenzen übergeht, bei welchen der Ermüdungsabfall so frühzeitig und stark einsetzt, dass der Tetanus seine volle Höhe nicht mehr erreichen kann (im vorliegenden Falle schon bei 50 Reizen in der Sekunde).

Das raschere und höhere Ansteigen der Tetani grösserer Reizfrequenzen ist nun nicht etwa bloss dann vorhanden, wenn man die Reizung am wenig ermüdeten Präparate nach einer längeren Reizpause ausführt, sondern natürlich auch dann, wenn man von der seltenen Reizung unmittelbar — ohne Pause — zur frequenten übergeht. Es äussert sich dann die vermehrte Summation ebenfalls in einem Höheransteigen des Tetanus, welches beim ziemlich frischen Präparat längere Zeit anhält, am stärker ermüdeten Präparat aber durch den gleichzeitig einsetzenden Ermüdungsabfall, der im ent-

gegengesetzten Sinne wirkt, sehr bald abgeschnitten wird, so dass in letzterem Falle bloss eine vorübergehende höhere Zacke auftritt (vgl. die Erhebungen bei *f* in den Fig. 22 und 23 meiner ersten Abhandlung mit der Höhe der entsprechenden Tetani der Fig. 18 und 19 ebenda). Wenn freilich der Ermüdungsabfall gar zu bedeutend ist, sei es, dass man zu ganz hohen Reizfrequenzen übergeht, oder dass das Präparat schon zu stark ermüdet ist, so wird er die verstärkte Summation ganz verdecken, und es kommt beim Übergange von der seltenen zur frequenten Reizung zu einem sofortigen Absinken des Tetanus ohne vorherige höhere Erhebung.

Eine weitere Komplikation, die sich zwar nur im ersten Teil der Ermüdungsreihe bemerklich macht, die sich aber hier von der soeben besprochenen kaum ganz scharf trennen lässt, bietet die zuerst von Buckmaster (1886) untersuchte Beziehung der „Treppe" zum Tetanus. Buckmaster zeigte, dass die Sätze, welche Ch. Bohr (1882) über das Ansteigen der Tetanuskurve aufgestellt hatte, auch für den Treppenanstieg gelten. Von diesen interessieren uns hier hauptsächlich folgende:

1. In einer Zuckungsreihe, welche zu keiner Ermüdung des Muskels führt, ist die allgemeine Form der Treppe — und ebenso des Tetanusanstiegs — immer dieselbe, nämlich die einer gleichseitigen Hyperbel.

2. Die grösste Höhe, bis zu welcher die Zuckungen einer Reihe aufsteigen können, ist von der Häufigkeit der Reize unabhängig. Eine Vermehrung der Anzahl der Reizungen in der Zeiteinheit bewirkt nur, dass die Treppe sich rascher der maximalen Höhe nähert. Dasselbe ist beim Tetanus der Fall. Buckmaster meint danach (1886, S. 473), dass das Ansteigen der Tetanuskurve und der Treppe wahrscheinlich demselben Vorgange im Muskel seine Entstehung verdanke, und M. v. Frey, unter dessen Leitung die eben zitierte Arbeit ausgeführt wurde, fasst das Resultat dieser und weiterer eigener Versuche in dem Satz zusammen, dass die Treppe in die Formation des Tetanus eingeht (1887). Nun hatte zwar Bohr (1882, S. 243) angegeben, dass die von Kronecker beobachteten Anfangsschwankungen der Zuckungsreihe bei ihm ausgeschlossen seien, weil er den ersten Anfang des Tetanus, wo sie eventuell vorkommen, nicht mit berücksichtigt. Tatsächlich beginnt Bohr seine Zählungen erst etwa $^{1}/_{2}''$ nach Beginn des Tetanus, also an einer Stelle, an welcher der erste steilere Anstieg des Tetanus schon vorüber ist

und die Kurve nur noch ganz langsam sich erhebt. Erst von dieser Stelle an verlaufen am ganz frischen Muskel die Tetanuskurven hyperbolisch. Bei den niedrigen, von Bohr benützten Reizfrequenzen haben aber bis dahin erst etwa 20—40 Reize (je nach der Frequenz) eingewirkt, und nach einer solch geringen Zahl von Reizungen geht am ganz frischen Muskel, auch bei Einzelzuckungsreihen, die Treppe noch weiter. Da nun Bohr am frischen Muskel arbeitete und zwischen die Reizungen längere Pausen einschaltete, so musste die Treppe bei seinen Versuchen in vollem Umfange auftreten. Dies gilt auch für meine eigenen Versuche (vgl. die erste Abhandlg. dieser Reihe, dieses Arch. Bd. 93 S. 195), in welchem ich die Messungen Bohr's wiederholte. Danach ist es wohl kaum zweifelhaft, dass das allmählichere Ansteigen, welches beim Tetanus des frischen Muskels auf den ersten steilen (nicht hyperbolischen) Summationsanstieg folgt, auf die Treppe zurückzuführen ist (natürlich nur so weit, als keine Kontractur vorhanden ist). Geht man daher beim frischen Muskel von einer niedrigeren zu einer höheren Reizfrequenz über, so wird sich der Tetanus nicht bloss wegen der verstärkten Summation sofort höher erheben, sondern auch infolge des rascheren Treppenanstiegs (vgl. Buckmaster's zweiten Satz) schnell noch weiter ansteigen. Kehrt man nachher wieder zur seltenen Reizung zurück, so liefert diese jetzt auch einen höheren Tetanus als vorher, weil nach der frequenten Reizung die Leistungsfähigkeit auch für die seltener folgenden Reize gerade so zugenommen hat wie bei den Einzelzuckungsreihen (vgl. dazu insbesondere die allmähliche Höhenzunahme des Tetanus der seltenen Reizungen in Fig. 20 und 24 der ersten Abhandlg. dieser Reihe). Diese Nachwirkung erklärt auch, wie bereits Buckmaster (1886, S. 474) hervorhebt, die schon in meiner ersten Abhandlung (S. 216 ff.) zitierten Beobachtungen von Minot, insbesondere das anfängliche Ansteigen der Tetanushöhe und seine Abhängigkeit vom Intervall zwischen zwei Reizungen.

Wenn wir von den durch die Superposition der Zuckungen bedingten Komplikationen absehen, so ergibt sich nun zwar eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung zwischen den Ermüdungserscheinungen bei Tetanus und Einzelzuckungen. Trotzdem muss auffallen, dass die Unterschiede in den Tetanushöhen beim Übergange von einer Reizfrequenz zur anderen so viel beträchtlicher sind als bei einer verhältnismässig gleich grossen Änderung der Reizfrequenz bei Einzel-

zuckungen. Beim Übergang von 20 auf 160 Reizungen in der Sekunde kann der Tetanus am ermüdeten Präparate fast ganz absinken; beim Übergang von einem Reizintervall von 6 auf ³/₄ Sekunden ist die Abnahme der Zuckungshöhen selbst in dem extremen Falle der Fig. 3 auf Taf. III verhältnismässig lange nicht so bedeutend. Das erklärt sich nun zum Teil daraus, das wir uns ja beim Tetanus innerhalb jener Zeitgrenzen bewegen, innerhalb welcher die Restitutionskurve auch am ermüdeten Präparate noch ganz steil ansteigt. Hier muss also ein Übergang auf ein Achtel des vorigen Reizintervalls eine ganz beträchtliche Verminderung der Leistung bewirken. Man kann sich dies anschaulich machen, wenn man beim vergifteten Präparate in verschiedenen Intervallen nacheinander kurze Gruppen von frequenten Reizungen einwirken lässt, d. h. wenn man ganz kurze Tetani einmal in Intervallen von ³/₄″, dann in Intervallen von 6″ erzeugt. Sind die Intervalle zwischen den ein-

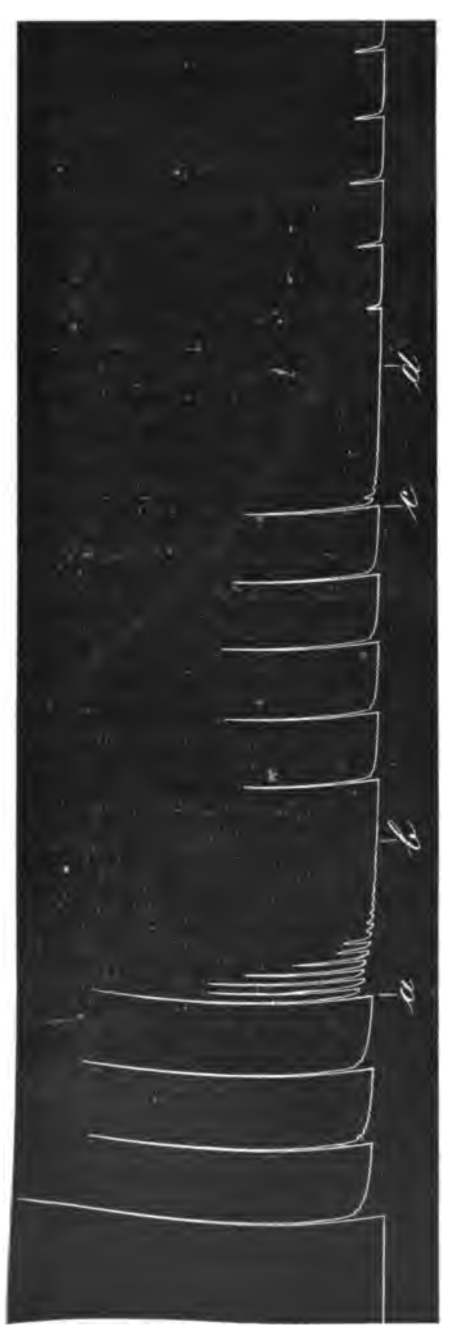


Fig. 3. Rana esculenta (August 1902), 66 g schwer, vergiftet mit 0,003 mg Curarin. Kurze Tetani bei maximaler indirekter Reizung in verschiedenen Intervallen. Weitere Beschreibung im Text.

zelnen Tetanis kurz, dann nehmen die letzteren ganz ausserordentlich an Höhe ab. In der Textfigur 3 ist eine solche Kurve vom schwach curaresierten blutdurchströmten Präparate wiedergegeben. Die einzelnen Kontraktionen sind kurze Tetani, die jedesmal einer kurzen Reizgruppe von etwa 20 Reizen in $^{1}/_{4}$" entsprechen, dann folgt eine Reizpause, die bei den frequenten Reizungen $^{1}/_{2}$", bei den seltenen $5^{3}/_{4}$" dauerte[1]). Die Reizungen mit kurzen Zwischenpausen reichen in der Kurve von *a—b* und von *c—d*. Während dieser Zeit sinken die Tetani so rasch ab, dass sie sich schliesslich kaum mehr von den Zitterungen unterscheiden, die durch das Hin- und Herpendeln des angehängten Gewichts verursacht sind. Das rührt davon her, dass der Anstieg der Leistungsfähigkeit nach jeder Erregung infolge der rasch fortschreitenden Ermüdung weiter hinausgeschoben wird und die rasch aufeinanderfolgenden Reize, die in den allerersten Teil derselben hineinfallen, an und für sich zwar nur eine ganz schwache Erregung auslösen, aber dadurch die Leistungsfähigkeit immer wieder von neuem auf Null herabdrücken, weil letztere ja nach jeder Erregung immer wieder von Null an ansteigen muss. Folgen sich aber die tetanischen Reizungen in längeren Zwischenräumen, hat also das Präparat Zeit, sich von der vorherigen Reizung genügend zu erholen, so werden die Tetani wieder höher, weil die Reizungen jetzt wieder in den späteren Teil der Kurve der Leistungsfähigkeit hineinfallen.

Soweit es sich also bloss um Höhenunterschiede der verschiedenen Tetani untereinander handelt, stimmen die Tatsachen mit den oben gemachten Annahmen sehr gut überein. Unerklärt bleibt nur, warum denn der Tetanus bei sehr frequenten und starken Reizungen ganz absinken kann, so dass die letzteren anscheinend gar keine Erregung im Muskel mehr bewirken. Dazu ist freilich zu bemerken, dass so gut wie immer (man vgl. z. B. die in den ersten zwei Abhandlungen, dieses Arch. Bd. 93 und 95, abgebildeten Kurven, wo stets die Abszisse der Ruhelage mit eingezeichnet ist) nach dem Anfangstetanus eine Form der Verkürzung übrig bleibt, die man wohl als Verkürzungsrückstand auffassen würde, weil sie

---

1) Die Versuche wurden ebenfalls mit dem Hüfler'schen Stromwähler ausgeführt. Der Abblender wurde ganz ausgeschaltet, und solange der Kontakt für den primären Strom im Stromwähler geschlossen war, spielte der Wagner'sche Hammer des Induktoriums.

das Ende der Reizung überdauert. Es ist nun sehr leicht möglich, dass hinter diesem scheinbar rein mechanischen Verkürzungsrückstande manchmal noch ein Rest von wirklicher Erregung versteckt ist, die beim Aufhören der Reizung zwar verschwindet, dass aber das dadurch bedingte geringe Absinken bei der schwachen Belastung nicht als Absatz oder Knick an der Kurve sich markiert. Aber für alle Fälle kann diese Erklärung doch nicht gelten.

Unerklärt bleibt ferner auch die wichtige Tatsache, dass sich der Muskel während der frequenten Reizung erholen kann, so dass er nach derselben wieder leistungsfähiger wird, gerade so, als ob eine Reizpause eingeschaltet worden wäre. Diese Erholung äussert sich darin, dass der Tetanus der seltenen Reizung nach Einschaltung einer frequenten sich eine Zeitlang höher erhebt als vorher (vgl. die erste Abhandlung, dieses Arch. Bd. 93 S. 229). Wäre freilich diese höhere Erhebung nur bei der tetanischen Reizung vorhanden, so könnte es zweifelhaft bleiben, auf welche besonderen Umstände sie zurückzuführen ist. Die Zunahme der Leistungsfähigkeit ist aber auch vorhanden, wenn man die Höhe der Einzelzuckungen vor und unmittelbar nach der „pessimalen“ Reizung untersucht (Wedensky, 1886, § 54). Ich werde weiter unten in Textfigur 5 auf S. 337 einige Proben der Zunahme der Zuckungshöhe nach pessimaler Reizung anführen. Während der pessimalen Reizung erholt sich demnach der Muskel wirklich, seine Leistungsfähigkeit nimmt zu.

Die Änderung des Leitungsvermögens während der Ermüdung.

Um nun auch die eben besprochene Erscheinung zu erklären, ist es notwendig, auf einen zuerst von Engelmann (1870, S. 321 ff.) entwickelten Gedankengang zurückzugehen. Nach Engelmann ist am glatten und quergestreiften Muskel unmittelbar nach jeder Erregung ausser der Reizbarkeit auch die Leitfähigkeit vermindert. Dies äussert sich darin, dass die einzelnen Erregungswellen während ihres Ablaufs über die Fasern hin um so mehr an Stärke abnehmen (ein um so grösseres Dekrement besitzen), je rascher sie aufeinanderfolgen. Reizt man also den Muskel an einer Stelle mit schwachen frequenten Strömen, so bekommt man nach Engelmann bloss vom ersten Reiz eine über die ganze Faser ablaufende Erregungswelle, welche zu einer „Anfangszuckung“ führt. Die nächstfolgenden Reizungen fallen, wenn sie genügend

rasch aufeinanderfolgen, jedesmal in das Stadium der herabgesetzten Leitfähigkeit, das nach der vorhergehenden Erregung zurückgeblieben ist, sie pflanzen sich also nicht mehr fort, sondern erzeugen bloss eine lokale Kontraktion. Erst wenn man die Reizströme entsprechend verstärkt, vermögen die nunmehr stärkeren Erregungen alle über die ganze Faser hin abzulaufen. Je höher die Reizfrequenz, desto stärkere Ströme sind zur Erzeugung kontinuierlicher Tetani nötig; die schwächeren geben bloss Anfangszuckung. Engelmann hat die Versuche auch auf die indirekte Reizung ausgedehnt und dabei dieselben Verhältnisse gefunden. Nur bedurfte es hierbei weit höherer Frequenzen, um die Erscheinung der Anfangszuckung herbeizuführen.

Diese von Engelmann zunächst bloss für die Entstehung der „Anfangszuckung" bei ganz schwachen Reizungen gegebene Erklärung lässt sich nun vermutlich auch für die Erklärung unserer Versuche verwenden. Wenigstens ist es sehr wahrscheinlich, dass das Dekrement der Erregung mit der Ermüdung zunimmt. Wenn das der Fall ist, so ergibt sich aus dem Engelmann'schen Satz (dass das Leitungsvermögen nach jeder Erregung vorübergehend herabgesetzt wird) die weitere Vermutung, dass es bei fortschreitender Ermüdung nach jeder Erregung immer langsamer zur Norm zurückkehrt, ähnlich, wie es mit der Leistungsfähigkeit der Fall ist. Ein direkter Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liesse sich vielleicht aus gewissen Experimenten von Engelmann am Muskel ableiten (1871, S. 22), die aber erst in einem anderen Zusammenhange besprochen werden sollen, weil dabei noch andere Nebenumstände störend eingreifen könnten.

Während wir nun am Muskel wenigstens diesen einen experimentellen Anhaltspunkt haben, sind wir bezüglich des Nerven fast nur auf Vermutungen angewiesen. Zwar ist ein Dekrement am markhaltigen Nerven schon oft beobachtet worden — so von A. Waller (zit. nach Joteyko, Richet's Dictionnaire t. VI p. 47) am anhaltend gereizten Nerven, von Boruttau (1901, S. 332) bei schlecht ernährten Tieren, von H. Rietschel (1902) am lange in Ringerlösung befindlichen Nerven, ferner von H. v. Baeyer (1903) bei Erstickung. Besonders stark wird das Dekrement im markhaltigen Nerven nach Werigo (1899), Dendrinos (1901), Joteyko und Stefanowska (1901), A. Noll (1903) und Fröhlich (1903) bei der Äthernarkose (zuerst richtig gedeutet in der Abhandlung von

Dendrinos), und auch an dem mit Curare vergifteten Nerven kann seit den Untersuchungen von Kühne (1860, S. 509), die letzthin von Herzen (zitiert nach Joteyko in Richet's Dictionnaire t. VI p. 49) wieder aufgenommen wurden, ein beträchtliches Dekrement der Erregung im Nervenstamme als nachgewiesen gelten. Dagegen können wir — wenigstens unter unseren Versuchsbedingungen, siehe unten S. 334 — eine Ermüdung am markhaltigen Nerven nicht nachweisen. Wohl aber können wir eine Ermüdung, und damit ein analoges Verhalten der Leitfähigkeit wie in der Muskelfaser, voraussetzen in der motorischen Nervenendigung, die wir uns als eine zwischen markhaltigen Nerv und Muskelfaser eingeschaltete kurze marklose Nervenstrecke denken können. Aus den Untersuchungen von Garten (1899 und 1903) und S. C. Sowton (1900) wissen wir, dass der marklose Nerv leicht ermüdet und ein beträchtliches Dekrement der Erregungswelle zeigt. Übertragen wir nun die obigen Überlegungen auf das Nervenendorgan, so ergibt sich, dass die Erregungswellen, welche sich in der markhaltigen Nervenfaser vielleicht schon mit einem geringen Dekrement fortpflanzen (selbst bei der schwachen Äther- und Curarinvergiftung, die ich anwandte, kann es gewiss nicht sehr beträchtlich sein), jedenfalls im Nervenendorgan ein sehr starkes Dekrement erleiden, das um so stärker sein wird, je rascher die Erregungswellen aufeinanderfolgen, und je mehr das Nervenendorgan ermüdet. Von einer bestimmten Grenze an kann nun das Dekrement so gross sein, dass die Erregungswelle überhaupt nicht mehr auf den Muskel übergeleitet wird, sondern im Endorgan erlischt. Der Muskel kommt ganz zur Ruhe, und wenn er durch die vorhergehende Arbeitsleistung ermüdet ist, so hat er nun die Möglichkeit, sich trotz fortdauernder Nervenreizung zu erholen. Geht man später von der frequenten Reizung wieder zur seltenen über, folgen sich also die Erregungswellen wieder in längeren Pausen, so erholt sich das Nervenendorgan, die dasselbe durchlaufenden Erregungswellen werden wieder stark genug, um den Muskel zu erregen; es hat sich aber auch der Muskel selbst erholt, die Erregungswellen treffen einen reizbareren und leistungsfähigeren Muskel, und die Höhe des Tetanus sowie die Höhe maximaler Einzelzuckungen muss danach grösser sein als vorher. Man hätte demnach zu unterscheiden eine Ermüdung und Erholung des Nervenendorgans und eine mit jener nicht notwendig parallel gehende Ermüdung und Erholung des Muskels selbst. Die Erholung der Muskelfaser tritt auch

dann ein, wenn infolge eines starken Verkürzungsrückstandes der Tetanus bei der frequenten Reizung nicht besonders stark absinkt, und sie führt dann zu den Erscheinungen der „Nacherregung", wie sie in den Versuchen von Amaya und mir (dieses Arch. Bd. 91 S. 417 und 428, Bd. 93, S. 233) beschrieben worden sind.

Ein Dekrement der Erregung könnte sich natürlich auch bei indirekter Reizung an der Muskelfaser selbst einstellen, so dass bei sehr frequenten Reizungen am ermüdeten Präparate bloss ein lokaler Wulst an den Nerveneintrittsstellen zustande käme. Engelmann hat seinerzeit (1871, S. 26) den Muskel bei schwachen frequenten Nervenreizungen vollständig erschlafft gefunden und deswegen die eben erwähnte Annahme abgelehnt. Auch für die Versuche nach Vergiftung mit Nervenendgiften dürfte diese Annahme kaum zutreffen. Bei den Ermüdungsreihen am unvergifteten Präparat liegt insofern ein etwas anderer Fall vor, als die Ermüdung wenigstens zum Teil auch auf die Muskelfaser bezogen werden muss und der ermüdete Muskel zur lokalen Wulstbildung eher neigt als der frische. Da an einer Muskelfaser doch bloss hier und da eine Nervenendigung sich befindet, würde durch solche lokale Wülste eben bloss eine geringe Verkürzung des Muskels bedingt sein. Der Versuch, sich von der eventuellen Existenz dieser Wülste am Brusthautmuskel des Frosches direkt unter dem Mikroskop zu überzeugen, führte zu keinem Ergebnis. Man sieht zwar keine Wulstbildung, man sieht aber auch bei der Kontraktion nur eine geringe Bewegung der Muskelfasern und keine deutliche Verdickung derselben.

Wenn man nun ein so starkes Dekrement der Erregungswelle im Nervenendorgan, dass sie darin vollständig erlischt, nicht annehmen will, so kann man sich auch daran halten, dass auf ganz schwache Erregungen des Endorgans der Muskel gar nicht anzusprechen braucht. Es ist ja zuerst von Engelmann (1871, S. 26 und 31) und dann von Boruttau (1896) nachgewiesen worden, dass bei schwachen Nervenreizungen Aktionsströme im Nervenstamm schon vorhanden sein können, auch wenn der Muskel sich noch nicht kontrahiert. Man kann daraus schliessen, dass vielleicht die Erregung des Nervenendorgans erst eine gewisse Grösse besitzen muss, um die Muskelfaser zu erregen (Analogie zu Goldscheider's „Neuronschwelle"). Wenn also die Erregungswellen zu rasch aufeinanderfolgen, so könnten die Erregungen des ermüdeten Nervenendorgans so schwach werden, dass sie nicht mehr hinreichen, den Muskel zu erregen. Eine sichere Entscheidung zwischen den beiden angegebenen Möglichkeiten ist vorläufig nicht zu treffen. Die Erholung des Muskels während fortdauernder Nervenreizung lässt sich durch beide Annahmen in gleicher Weise erklären.

Die Änderung der Reizbarkeit während der Ermüdung.

Die vorhergehenden Betrachtungen reichen im allgemeinen aus zur Erklärung der Unterschiede zwischen den Tetanis maximaler Reizstärke, aber verschiedener Frequenz. Um nun auch die Befunde verständlich zu machen, die man bei einer und derselben (hohen) Reizfrequenz, aber verschiedenen Reizstärken bekommt, ist es schliesslich noch nötig, die Veränderungen der Reizschwelle während der Ermüdung zu berücksichtigen. Hier hat man auszugehen von der Beobachtung Helmholtz', dass mit jeder maximalen Erregung des Muskels eine kurze Periode völliger Unerregbarkeit einhergeht. Sewall (1879) wies für die indirekte Reizung nach, dass dieses „Refraktärstadium" durch Ermüdung bedeutend verlängert wird, in seinen Versuchen von 0,001" am frischen, bis zu 0,005" am ermüdeten Präparate. Die Annahme, dass dieses Stadium anscheinend völliger Unerregbarkeit am Skelettmuskel, ebenso wie am Herzen, nicht sprunghaft, sondern allmählich, durch ein Stadium herabgesetzter Reizbarkeit, zur normalen übergeht, ist zwar an sich recht wahrscheinlich, wäre aber für die direkte Muskelreizung erst noch zu erweisen[1]). Aber selbst wenn dieser Beweis erbracht wäre, wäre für die Beurteilung des Tetanusverlaufs bei indirekter Reizung noch nicht alles gewonnen. Denn es wäre ja möglich, dass bei elektrischer direkter Muskelreizung jeder Stromstoss sekundäre Erregbarkeitsänderungen hinterlässt, die sich zu den Nachwirkungen der Erregung selbst noch hinzuaddieren. Solche Untersuchungen gäben daher zunächst immer noch keinen sicheren Aufschluss über die Veränderungen der Reizbarkeit an einer bestimmten Stelle nach dem Durchgange der natürlichen Erregungswelle. Nun handelt es sich aber bei der indirekten Reizung gerade um die Reizwirkung zugeleiteter Erregungswellen (von „Leitungsreizen" nach dem Ausdruck von H. E. Hering [1902, S. 392]). Volle Aufklärung über diese Frage wird man also erst dann erhalten, wenn man ausserdem auch bei indirekter Reizung und einer und derselben hohen Reizfrequenz die Stärke der dem Muskel zugeleiteten Erregungswellen

1) Auch hier sind, wie es scheint, die Beobachtungen am Nervenstamm weiter fortgeschritten. Wenigstens betonen Gotch und Burch (1899, S. 416) ausdrücklich, dass das „kritische Intervall" — so nennen die Autoren das kürzeste Intervall, bei welchem von zwei rasch aufeinanderfolgenden Reizungen die zweite noch wirksam ist — von der Reizstärke abhängt.

variiert und dabei bestimmt, ob alle diese Erregungswellen als Reiz auf den Muskel wirken oder nicht[1]).

Untersuchungen dieser Art sind nun schon von verschiedenen Forschern ausgeführt worden (vgl. die Zusammenstellung am Schlusse meiner zweiten Abhandlung, dieses Archiv Bd. 95 S. 528 ff. — hinzuzufügen wären noch die neueren Versuche von H. Buchanan [1901] am Kapillarelektrometer), und das Resultat ist, wie ich nochmals hervorheben will, trotz mancher Divergenzen in einzelnen Punkten im ganzen doch klar und bestimmt. Je schwächer bei sehr hohen Reizfrequenzen die Nervenreizung ist, desto geringer ist die Anzahl der im indirekt gereizten Muskel ablaufenden Erregungswellen. Es kommt dann je nach der Stromstärke bloss auf jede zweite, dritte oder gar nur jede vierte Reizung eine Muskelerregung. Das heisst also offenbar, durch jede einzelne Erregung wird die Reizbarkeit irgendwelcher Teile des Präparates vorübergehend herabgesetzt und kehrt erst allmählich zur Norm zurück. Sind nun die zugeleiteten Reize sehr schwach, so fällt einer oder eventuell sogar mehrere zunächst unter die Schwelle. Erst wenn die Reizbarkeit wieder so weit gestiegen ist, dass der Leitungsreiz über die Schwelle kommt, wird eine neue Erregung ausgelöst, und daraufhin wiederholt sich dasselbe von neuem. Sind die Leitungsreize etwas stärker, so wird der Zeitpunkt, wo sie wirksam werden, früher erreicht, es fallen also bei derselben Reizfrequenz nicht mehr so viele aus, die Zahl der Erregungswellen im Muskel ist grösser. Im Laufe der Ermüdung verlängert sich nun das Stadium der herabgesetzten Reizbarkeit mehr und mehr. Während am frischen Präparate nur bei ganz hohen Reizfrequenzen einzelne Leitungsreize unwirksam bleiben, erfolgt dies in späteren Ermüdungsstadien bei immer niedrigeren Reizfrequenzen. Es scheint danach, als ob die Veränderungen der Reizbarkeit im Laufe der Ermüdung durchaus ähnliche seien wie die der Leitungsfähigkeit, wenngleich — wie sofort besprochen werden soll — der Zeit nach beide einander nicht notwendig streng parallel gehen.

---

1) Voraussetzung für eine solche Untersuchung ist natürlich, dass der Ausfall der Erregungen bei hohen Reizfrequenzen nicht etwa auf einer lokalen Veränderung der direkt gereizten Nervenstelle beruht. Dies ist aber nach den Angaben von Wedensky für die hier zunächst in Frage kommenden mässigen Reizfrequenzen und Reizstärken am normalen Nerven so gut wie ausgeschlossen (siehe unten S. 322).

Wedensky bezeichnet die Umwandlung der frequenteren in seltenere Erregungen auf dem Wege von der gereizten Nervenstelle zur Muskelfaser als „Transformierung“ der Erregungen. Er stellt sich den Hergang so vor (1886, § 86, S. 207), dass bei frequenten Reizungen schwache Leitungsreize, die allein für sich zu schwach wären, den Endapparat (Nervenendigung oder Muskel) zu erregen, durch Summation wirksam werden können. Dass eine Summation im Nervenendorgan unter Umständen erfolgen kann, ist wohl möglich. Ob aber die Transformierung der Erregungen auf einer solchen Summation beruht, oder bloss auf dem Wegfall der unterschwelligen Reize, ist doch wohl nicht sicher zu unterscheiden.

Wenn man die indirekte Reizbarkeit des Muskels im Laufe der Ermüdung in der Weise prüft, dass man die Probereize erst einige Zeit (1/2 bis 2″) nach dem Ablauf der letzten Erregung einwirken lässt, so findet man freilich nach Kronecker (1879) und Wedensky (1886, S. 228) die Reizbarkeit am ermüdeten Präparate noch unverändert, auch wenn die Höhe der maximalen Zuckungen schon sehr stark abgenommen hat. Ich habe derartige Versuche ebenfalls in der Weise angestellt, dass an den Nerven eines ausgeschnittenen, in einer feuchten Kammer aufgehängten Nervmuskelpräparates zwei Elektrodenpaare angelegt wurden, ein zentrales, vermittels welcher das Präparat durch rhythmische Einzelreize ermüdet wurde, und ein mehr peripheres, durch welches die Probereize zur Untersuchung der Reizbarkeit zugeführt wurden. Es wurde entweder die Schwelle für den Tetanus oder die Schwelle für einzelne Öffnungsinduktionsschläge bestimmt. In letzterem Falle wurde der primäre Strom mit der Hand möglichst gleichmässig geschlossen und geöffnet. In beiden Fällen zeigte die Reizbarkeit mitunter bloss ein ganz geringes Sinken, das zu der gleichzeitigen grossen Abnahme der Leistungsfähigkeit in auffälligem Gegensatz stand. So stieg die Schwelle für den Tetanus in einem Präparate bloss von 22,0 cm auf 21,5 cm Rollenabstand, während die Höhe der maximalen Zuckungskurven von 23 mm auf unter 1 mm absank. Am Präparate der anderen Seite von demselben Tiere stieg die Schwelle für Einzelzuckungen von 29,5 auf 29,0 cm Rollenabstand, während die Höhe der maximalen Zuckungen von 24 mm auf 1 mm abnahm. An anderen Präparaten war die Abnahme der Reizbarkeit viel bedeutender (die Schwelle stieg z. B. einmal von 28,0 auf 25,0 cm). Da ich die Ursache dieser Differenz noch nicht sicher anzugeben weiss, können diese Versuche allerdings nur als vorläufige gelten. Das eine aber zeigen sie doch wohl, dass in der Tat mitunter die indirekte Reizbarkeit des Muskels am ermüdeten Präparate, wenn sie 1/2 bis 2″ nach der letzten Erregung geprüft wird, noch sehr wenig abgenommen hat, während die Leistungsfähigkeit schon sehr stark gesunken ist. Dies Resultat steht aber mit den eben gemachten Ausführungen in keinem unlösbaren Widerspruch. Wir nehmen ja bloss an, dass unmittelbar nach jeder Erregung die Reizbarkeit herabgesetzt ist und nachher wieder zur Norm zurückkehrt. Das wird am ermüdeten Präparate wohl etwas länger

dauern als am frischen, aber schliesslich wird die Norm doch wieder erreicht. Es handelt sich also bloss darum, dass in gewissen mittleren Ermüdungsstadien die maximale Leistungsfähigkeit nach der Erregung viel langsamer wieder ansteigt als die Reizbarkeit, so dass bei kurzen Reizintervallen die maximale Zuckungshöhe schon beträchtlich niedriger ist als am frischen Präparat, während die Reizbarkeit bei demselben Reizintervall noch immer fast zur anfänglichen Höhe zurückkehrt. Dies ist zwar auf den ersten Blick überraschend, steht aber nicht ohne jede Analogie da. Auch am Herzen gehen Leistungsfähigkeit (Höhe der Kontraktion) und Reizbarkeit (gemessen an der Reizschwelle) einander nicht immer parallel. Es kann z. B. bei der Vaguswirkung vorkommen, dass die Kontraktionshöhe ausserordentlich absinkt, während die Reizbarkeit fast gleich bleibt (Engelmann [1902] und eigene, noch nicht publizierte Untersuchungen). Ebenso lässt sich aus den von Trendelenburg (1903) bestätigten Untersuchungen Walther's (1899) über das Verhalten der Reizschwelle nach jeder Systole ableiten, dass auch am Herzen nach der Erregung die Reizbarkeit (für den elektrischen Reiz) ihr Maximum schon zu einer Zeit erreicht, zu welcher die Leistungsfähigkeit (die Höhe der Kontraktion) noch weiter ansteigen kann. Änderungen der Zuckungshöhen (an Dickenkurven) ohne gleichzeitige Änderung der Reizschwelle hat ferner A. Tschermak (1902) bei lokaler Belastung des Skelettmuskels beobachtet. Sollte sich diese Trennung von Leistungsfähigkeit und Reizbarkeit bei weiteren eingehenderen Untersuchungen als feststehend erweisen, so wird man wohl daran denken müssen, dass die beiden an zwei verschiedene, voneinander bis zu einem gewissen Grade unabhängige Prozesse gebunden sind (Engelmann).

Bei sehr starker Ermüdung sinkt übrigens die Reizbarkeit, wie allgemein bekannt ist, schliesslich doch auch für längere Zeit. Insbesondere nach Curarinvergiftung erfolgt die Rückkehr zur Durchschnittserregbarkeit nach der Erregung so langsam, dass man die anfängliche Herabsetzung und das darauffolgende Wiederansteigen der Reizbarkeit noch sekundenlang nach der Reizung beobachten kann. Man findet dann, wie ich in der zweiten Abhandlung (dieses Arch. Bd. 95 S. 497) ausführte, ein vorübergehendes Absinken der Reizbarkeit nach jeder (tetanischen) Reizung, das schliesslich so weit gehen kann, dass die Reizbarkeit nach jeder erfolgreichen Reizung überhaupt für einige Zeit erlischt. Das Umgekehrte sieht man am ganz frischen Präparate: nach jeder erfolgreichen Reizung ist die Reizbarkeit vorübergehend gesteigert, welches Phänomen ausserordentlich an die „Treppe“, die Erhöhung der Leistungsfähigkeit am Beginn der Ermüdungsreihe, erinnert [1].

Welcher Teil des Nervenmuskelpräparates bedingt nun durch sein Refraktärstadium die Entstehung seltenerer Erregungen, als der Reizfrequenz entspricht? Prinzipiell könnte dies — wenigstens am

1) Diese gewiss allgemein bekannte Erscheinung, dass man am frischen Präparate nach einigen erfolgreichen Reizungen die Reizbarkeit erhöht findet, ist wohl zuerst von Wundt (1871) und Tiegel (1875, S. 33) erwähnt worden.

ganz frischen Präparate — schon in der Nervenfaser selbst, im Nervenendorgan oder erst an der Muskelfaser stattfinden. Bezüglich des Nervenstammes gibt nun Wedensky an (1886, § 85, S. 203 ff.), er habe durch Beobachtung der Aktionsströme des Nerven am Telephon nachgewiesen, dass innerhalb der von ihm benutzten Reizfrequenzen (bis zu 250 Reizen in der Sekunde) am normalen Nervenstamme die Anzahl der Erregungen mit der Reizfrequenz übereinstimme. Danach bliebe für diese relativ niedrigen Reizfrequenzen nur die Möglichkeit einer „Transformierung" im Nervenendorgan oder in der Muskelfaser übrig. Wedensky schliesst nun in folgender Weise weiter (1886, Deutsches Résumée 25, S. 244): Da der Tetanus des direkt gereizten curaresierten Muskels beim Wechsel der Reizstärke während des Tetanisierens nicht dieselben Erscheinungen des „Optimums" und „Pessimums" zeigt wie beim Wechsel der Reizstärke während indirekter Reizung (also bei der Verstärkung der Reizung nicht absinkt, bei der Abschwächung nicht wieder ansteigt), „so liegt die Vermutung nahe, dass die .... Transformierung der frequenteren, aber schwächeren Reize in einer geringeren Anzahl von Erregungsstössen in den Nervenendigungen ihren Ursprung hat".

Ist dies richtig, kehrt also die Reizbarkeit der Nervenendorgane nach jeder Erregung langsamer zur Norm zurück als die des Muskels, so muss man bei indirekter Reizung des Muskels ein längeres Refraktärstadium beobachten als bei direkter Reizung. Dies ist nun zwar am ganz frischen Präparate im allgemeinen nicht der Fall, vielmehr müssen wir für alle Teile desselben eine ungefähr gleich rasche Wiederkehr der Reizbarkeit nach der Erregung annehmen[1]).

Am ermüdenden Präparate werden sich aber die Verhältnisse sofort anders gestalten, da ja der normale Nervenstamm an der Ermüdung nicht teilnimmt. Die Ermüdung kann also nur betreffen

1) Für die indirekte Reizung fand Boycott (1899) ein refraktäres Stadium von 0,001—0,002" bei 21° C., Sewall, wie oben erwähnt, 0,001", Boruttau 1901) 0,002". Nach Boycott stimmt das Refraktärstadium für die indirekte Muskelreizung in seiner Dauer überein mit dem Refraktärstadium der Nervenfaser selbst, wie es von Gotch und Burch (1899) bestimmt worden war. Nach den Beobachtungen von Garten und mir am Kapillarelektometer dürfte das Refraktärstadium des direkt gereizten frischen Muskels (Froschsartorius) bei 18° C. ebenfalls etwa 0,001—0,002" lang sein. Damit stimmt auch überein, dass Fl. Buchanan (1901, S. 127) sowohl bei direkter als indirekter Reizung am Kapillarelektrometer distinkte Wellen von etwa gleichem kleinsten Intervall beobachtete, wenn die Temperatur in beiden Fällen gleich war.

das Nervenendorgan und die Muskelfaser; bei beiden könnte sich die Restitution der Reizbarkeit nach der Erregung verzögern. Nun können wir aber durch Vergiftung mit Nervenendgiften die Ermüdung der Nervenendorgane weitaus in den Vordergrund rücken. Erst bei diesen Versuchen dürfen wir dann mit einiger Sicherheit vermuten, die Transformierung werde vorwiegend im Nervenendorgan vor sich gehen. Dass diese Vermutung richtig ist, ergibt sich aus dem Vergleich eines Experimentes von Wedensky mit den Versuchen von Fl. Buchanan (1901). Wedensky beschreibt (dieses Arch. Bd. 100, S. 117) einen Versuch, in welchem er bei langsam fortschreitender Curarinvergiftung telephonisch die Aktionsströme des indirekt gereizten Froschgastrocnemius beobachtete. Er fand, dass im Laufe der Curaresierung schon bei ganz niedrigen Reizfrequenzen (40—60 Reize in der Sekunde) allmählich eine „Transformierung" der Erregungen eintrat[1]), obschon eine Muskelermüdung dabei wohl ausgeschlossen ist. Fl. Buchanan hat dagegen bei direkter Reizung des unermüdeten Muskels Reizungen von viel kleinerem Intervall wirksam gefunden und dabei einen Unterschied zwischen dem vollständig oder gar nicht curaresierten Muskel nicht nachweisen können. Daraus geht also hervor, da eine Beeinflussung des Refraktärstadiums der Nervenfaser selbst durch so kleine Giftdosen wohl kaum anzunehmen ist, dass jedenfalls bei den Versuchen mit Nervenendgiften die Transformierung der Erregungen ins Nervenendorgan zu verlegen ist. Ob sich bei Ermüdungsreihen am indirekt gereizten, unvergifteten Präparat auch der Muskel selbst an der Transformierung beteiligt, kann natürlich bloss durch Vergleich mit dem Erfolg direkter Muskelreizung entschieden werden und kann daher auch erst bei anderer Gelegenheit besprochen werden. Übrigens darf man nach den auf der vorigen Seite zitierten Beobachtungen von Wedensky über das Fehlen des Pessimums bei direkter Muskelreizung, mit denen meine bisherigen Versuche übereinstimmen, wenigstens vorläufig vermuten, dass auch am unvergifteten ermüdeten Präparat die Transformierung vorwiegend im Nervenendorgan erfolgt[2]).

---

1) Beim Zitieren dieser Stelle nach dem russischen Buch (in meiner zweiten Abhandlung, dieses Archiv Bd. 95 S. 487) habe ich fälschlich angegeben, dass Wedensky bei diesem Versuch auch die Kontraktionen graphisch verzeichnet hat. Das ist, wie ich jetzt sehe, nicht der Fall gewesen.

2) Gerade für diese Frage wäre es sehr wünschenswert, den Ablauf der Muskelermüdung bei direkter Reizung mit verschieden starken und frequenten Reizen

Unter Berücksichtigung der eben besprochenen „Transformierung" der Erregungen lassen sich nun auch die Unterschiede im Tetanusverlauf bei verschiedenen Reizstärken, aber einer und derselben Reizfrequenz wenigstens in den allgemeinsten Umrissen dem Verständnisse etwas näherbringen. Alle Details wird man freilich auch jetzt noch nicht erklären können. Die vorübergehende Herabsetzung der Reizbarkeit nach jeder Erregung kombiniert sich nämlich am ermüdeten Präparate mit der schon erörterten Herabsetzung der Leistungsfähigkeit. Trifft das Präparat während dieses Stadiums ein submaximaler oder eben maximaler Reiz, so wird derselbe eine schwächere Kontraktion geben, erstens wegen der verminderten Leistungsfähigkeit, sodann auch deshalb, weil er wegen der herabgesetzten Reizbarkeit wie ein schwächerer Reiz wirkt. Beim Herzmuskel fällt diese Komplikation weg, weil hier die Kontraktion immer eine maximale ist. Beim Skelettmuskel hingegen nimmt, wenn der Reiz über die Schwelle hinaus anwächst, auch die Zuckungshöhe zunächst zu. Ob diese Zunahme bei verschiedenen Reizbarkeitsstufen nach demselben Gesetz erfolgt, oder ob der Anstieg z. B. in den verschiedenen Reizbarkeitsstadien ein verschieden steiler ist, darüber haben wir keine Vorstellung[1]), denn soviel ich sehe, ist zu einer solchen Untersuchung noch kaum je ein Ansatz gemacht worden. Es ist daher vorläufig unmöglich, hier zu präziseren Ausdrücken zu gelangen. Nur einige Hauptsätze lassen sich unter Berücksichtigung der Befunde, die in der zweiten Abhandlung dieser Reihe beschrieben werden, schon jetzt entwickeln.

Lassen wir am ermüdeten oder vergifteten Präparate die Reize so rasch aufeinander folgen, dass jeder zweite Reiz in das Stadium

---

reinlich studieren zu können (vgl. den Schlusssatz der zweiten Abhandlung, dieses Arch. Bd. 95 S. 530 oben). Meine bisherigen Versuche haben mir aber gezeigt, dass dies ausserordentlich schwierig ist. Ich muss daher vorläufig bei der oben geäusserten Vermutung stehen bleiben. Möglich, dass weitere Untersuchungen am Muskel beträchtliche Modifikationen der obigen Annahmen nötig machen.

1) Zu beachten ist ferner, dass infolge der Herabsetzung der (maximalen) Leistungsfähigkeit nach jeder Erregung der Spielraum zwischen den minimalen und maximalen Erregungen kleiner werden muss, und zwar natürlich um so kleiner, je schwächer die maximalen Erregungen werden. Danach würde man sich etwa denken, dass unmittelbar nach dem Ende der refraktären Periode, sobald also Reizbarkeit und Leistungsfähigkeit eben wiederkehren, die eben merklichen von den maximalen Erregungen sich kaum unterscheiden, dass aber später der Unterschied immer grösser wird.

herabgesetzter Reizbarkeit hineinfällt, welches die vorhergehende Erregung hinterlassen hatte, so wird der Reizerfolg ganz wesentlich von der Reizstärke abhängen. Bei entsprechend schwacher Reizung kann dann jeder zweite Reiz unter der Schwelle bleiben. Er wird dann keine Kontraktion auslösen (ob er nicht trotzdem noch irgendeine Wirkung hat, lässt sich nicht so ohne weiteres sagen); die Erregungswellen im Nervenendorgan und Muskel folgen sich mit der halben Frequenz der Reizung. Gerade deswegen aber kann, wenn das Präparat nicht allzusehr ermüdet ist, ein kontinuierlicher Tetanus zustande kommen. Denn da hierbei die Reizung gerade so (oder wenigstens sehr ähnlich) wirkt, als ob man nur die halbe Reizfrequenz auf das Präparat einwirken liesse, so wird auch der Ermüdungsabfall aus den früher angegebenen Gründen ein entsprechend geringerer sein. Deshalb ähneln, wie in der zweiten Abhandlung gezeigt wurde, die submaximalen Tetani höherer Reizfrequenzen auch noch bei stärkeren Vergiftungs- oder Ermüdungsgraden denen der niedrigeren Frequenzen.

Verstärken wir nunmehr die Reizung so weit, dass jeder Reiz über die Schwelle kommt, so entspricht das einer Steigerung der Reizfrequenz auf das Doppelte. Der Tetanus wird daher geradeso wie bei einer Verdoppelung der Reizfrequenz, viel rascher absinken. Daher kommt es also, dass die Tetani starker frequenter Reizungen am ermüdeten oder vergifteten Präparate immer viel eher und stärker absinken als die Tetani der schwächeren Reizungen (man vergleiche wiederum die Kurven der zweiten Abhandlung). Ja, wenn der Ermüdungsabfall sehr frühzeitig einsetzt (wie gewöhnlich beim Frosch), so erreichen die Tetani der starken Reizungen hoher Frequenz nicht einmal mehr die Höhe der Tetani schwächerer Reizungen.

Zum vollen Verständnis des allmählichen Überganges der Tetanusformen von ganz schwachen zu denen der starken Reizungen ist allerdings noch zu berücksichtigen, dass bei genügend hohen Reizfrequenzen nicht bloss jeder zweite, sondern bei schwachen Strömen sogar nur jeder vierte oder achte Reiz wirksam ist, und dass ferner, wie unten näher angeführt wird, die „Transformierung" in den verschiedenen nebeneinander liegenden Elementen in ungleicher Weise erfolgt.

Es ist vielleicht möglich, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Verhaltens der Leistungsfähigkeit und Reizbarkeit auch das „zweite Optimum" von

Wedensky (vgl. meine zweite Abhandlung S. 520) zu erklären. Wenn wir nämlich die Reizströme zunächst nur so weit verstärken, dass jeder Reiz eben ganz wenig die Schwelle überragt, so werden sie ganz minimale Erregungen im Nervenendorgan auslösen, die eventuell gar nicht imstande sind, den Muskel zu erregen, oder höchstens einen ganz niedrigen Tetanus geben. Werden dann die Ströme noch mehr verstärkt, so werden die Einzelreize die Schwelle mehr überragen. Während sie früher vielleicht nur eine submaximale Erregung auslösten, werden sie jetzt (für die augenblicklich gegebene Reizbarkeit des Endorgans) maximal werden können. Es kann also unter günstigen Bedingungen bei einer gerade passenden Reizfrequenz sich ereignen, dass bei einer gewissen Verstärkung der Reizströme der Tetanus sehr rasch fast ganz absinkt, um bei noch weiterer Verstärkung der Reizung von neuem etwas anzusteigen, — und darin besteht eben Wedensky's „zweites Optimum". Indessen ist diese Erklärung doch mehr eine blosse Vermutung. Wedensky (1886, deutsches Résumé, S. 344, Anm.) sucht die Ursache des „zweiten Optimums" im Nervenstamme.

Noch eine Erscheinung, die hierher gehört, lässt sich durch diese Betrachtungen verständlich machen: das ist das sekundäre Ansteigen des Tetanus nach Wedensky, womit ich, wie erwähnt (1. Abh., dieses Arch. Bd. 93 S. 215), nicht die durch die „einleitenden Zuckungen" hervorgerufene Zweigipfligkeit meine, sondern den erst nach einiger Zeit erfolgenden neuerlichen Anstieg des Tetanus, der besonders bei den Ätherversuchen so auffällig oft zu sehen ist. Von Wedensky und Stern ist nachgewiesen worden, dass der Erregungsrhythmus im indirekt tetanisierten Muskel im Laufe der Ermüdung auf die Hälfte, dann auf ein Viertel bezw. ein Achtel der Reizfrequenz absinken kann. Das stimmt mit unseren obigen Betrachtungen ganz überein. Je weiter die Ermüdung fortschreitet, desto länger wird das Stadium herabgesetzter Reizbarkeit nach jeder Erregung. Reizen wir also konstant mit einer bestimmten hohen Reizfrequenz, so rücken die Reize immer mehr und mehr an das Ende des sich verlängernden Refraktärstadiums heran, lösen dabei wegen der Abnahme der Leistungsfähigkeit auch immer schwächere Kontraktionen aus; der Tetanus sinkt ab. Schliesslich wird das Refraktärstadium so lang wie das Reizintervall, und von diesem Momente ab fällt jeder zweite Reiz aus. Von nun an wirkt also die Reizung wie eine solche von der halben Frequenz, die Erholung des Endorgans und des Muskels hat nach jeder Erregung während der doppelt so langen Pause Zeit, weiter fortzuschreiten, die Kontraktionen werden wieder höher. Es muss zu einem neuerlichen Ansteigen des Tetanus kommen. In der That gibt Wedensky

(1886, § 88 S. 212) als Ergebnis gleichzeitiger telephonischer Beobachtung der Aktionsströme und graphischer Verzeichnung der Muskelkontraktionen an, dass dem sekundären Ansteigen des Tetanus der Übergang zur „transformierten Periode“ der Erregungen entspricht, während er im übrigen die Erscheinung ganz anders zu erklären versucht (vgl. meine 1. Abhandlung, dieses Arch. Bd. 93 S. 231). Dass das sekundäre Ansteigen des Tetanus meist nicht plötzlich, sondern ganz allmählich erfolgt, beruht wohl mit darauf, dass die einzelnen Nervenendigungen nicht alle zu gleicher Zeit halbieren. So gibt Stern (1900) an, dass am ermüdenden Präparat mitunter zwei Muskeltöne nebeneinander zu hören sind, offenbar dem verschiedenen Erregungsrhythmus in den einzelnen Muskelfasern entsprechend. Und auch Wedensky sagt ganz ausdrücklich (1886, § 88 S. 213), dass in den einzelnen Elementen die Transformierung der Erregung nicht gleichzeitig erfolgt. Dass kleine Unregelmässigkeiten des Unterbrechers zu dieser Zeit so besonders deutlich merkbar werden, ist ebenfalls leicht begreiflich. Denn in diesem kritischen Zeitpunkt wird bei ganz kleinen Änderungen des Reizintervalls der Reiz bald wirksam, bald unwirksam werden, also die grössten Unterschiede im Tetanusverlauf geben können.

Sinkt in einem späteren Ermüdungsstadium der Erregungsrhythmus nochmals (auf ein Viertel oder Achtel der Reizfrequenz), so könnte sich das Ansteigen des Tetanus in geringerem Grade wiederholen (tertiäres Ansteigen von Wedensky); doch wird dann wegen der ausserordentlichen Ungleichzeitigkeit der Änderung der Erregungsfrequenz in den verschiedenen Muskelfasern und der weiter fortgeschrittenen Ermüdung der Unterschied in der Tetanushöhe kaum je beträchtlich werden.

Wenn man die vorstehenden Ausführungen im ganzen überblickt, so ist es freilich richtig, dass sie jetzt noch manche hypothetischen Annahmen enthalten, die erst durch weitere Untersuchungen gesichert werden können. Aber diese Hypothesen schliessen sich so eng an bekannte Tatsachen an, und durch ihre Annahme wird ungezwungen eine solche Menge von Einzelbeobachtungen erklärt, dass man der ganzen Auffassung einen sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit wird zubilligen müssen, — wobei freilich zuzugeben ist, dass im einzelnen, insbesondere an den letzten Ausführungen über die „Transformierung“ der Erregungen und ihrer Folgen,

möglicherweise durch spätere Untersuchungen manche Korrektur angebracht werden wird.

Die vorstehend erörterte Auffassung setzt voraus, dass die bei indirekter Reizung dem Nervenendorgan und Muskel zugeleiteten Erregungen („Leitungsreize") mit der Stärke der Reizung variieren. Löst dagegen, wie Gotch (1902) annimmt, jeder Reiz, der die Reizschwelle eben übersteigt, in der Nervenfaser sogleich eine ziemlich maximale Erregung aus, dann sind die Phänomene beim Wechsel der Reizstärke und indirekter Reizung nicht zu erklären. Wenn nämlich, wie Gotch meint, ein „submaximaler" Reiz fast ausschliesslich dadurch charakterisiert ist, dass er bloss in einzelnen Nervenfasern eine maximale Erregung auslöst, und die Zunahme des Aktionsstromes mit der Verstärkung der Reizung vorwiegend darauf beruht, dass immer mehr und mehr Nervenfasern in Erregung geraten, so müssten doch mit zunehmender Stärke der indirekten Reizung einfach auch immer mehr Muskelfasern in stets gleichartige Erregung geraten, der Muskel also zwar mehr und mehr Spannkraft entwickeln, die Tetanuskurve demnach bei gleichbleibender Belastung zwar höher und höher werden, aber dabei fast genau dieselbe Form beibehalten. Wenn nun aber die Tetanuskurve unter gewissen Umständen bei übermaximaler indirekter Reizung stark absinkt, bei schwächeren Reizungen dagegen hoch bleibt, also je nach der Reizstärke in weiten Grenzen variiert, so scheint mir diese Tatsache mit der Gotch'schen Annahme in unlösbarem Widerspruch zu stehen, — ich betone ausdrücklich: diese Tatsache, ganz unabhängig davon, ob mein Erklärungsversuch richtig ist oder nicht.

Nun ist aber die Schlussfolgerung von Gotch durchaus nicht zwingend. Bewiesen wurde von ihm nur, dass die zeitlichen Verhältnisse der submaximalen Aktionsströme des Nerven dieselben sind wie die der maximalen, so dass eine maximale Erregung eines Teiles der im Nerven vereinigten Fasern von einer submaximalen Erregung des ganzen Nerven nicht unterschieden werden kann. Die weitere Vermutung von Gotch, dass folglich die sogenannte submaximale Erregung des ganzen Nervenstammes in Wirklichkeit in einer maximalen Erregung einzelner darin enthaltener Nervenfasern besteht, ist überhaupt nur möglich, solange sich nicht irgendeine ihr widersprechende Tatsache findet, und diese ist meiner Ansicht nach in dem verschiedenen Verhalten der submaximalen und maximalen Tetanuskurve gegeben. Um sich den Unterschied recht drastisch zu vergegenwärtigen, braucht man ja bloss an einem ermüdeten Nervmuskelpräparate den Erfolg starker Reizung eines Astes vom Plexus ischiadicus, der einen Teil der Nervenfasern für den M. gastrocnemius enthält, mit dem Effekt schwächerer Reizung des gesamten Nervenstammes zu vergleichen, also genau den analogen Versuch anzustellen wie Gotch, nur dass man anstatt der Aktionsströme des Nerven den Effekt auf den Muskel berücksichtigt. In Fig. 4 ist ein solcher Versuch wiedergegeben; bei *a* sieht man jedesmal den Erfolg starker Reizung eines Teiles der Nervenfasern, bei *b* den Erfolg schwacher Reizung aller Nervenfasern. Man vergleiche hierzu ferner die unten bei Besprechung der scheinbaren Hemmungen erwähnten Versuche.

Wenn wir also für den Nervenstamm eine ziemlich weitgehende Abhängigkeit der Erregungsgrösse von der Reizstärke doch wohl anzunehmen gezwungen

sind[1]), so muss ferner beachtet werden, dass Nervenreizungen, welche eine maximale Erregung im Muskel auslösen, nicht notwendig auch schon maximal für den Nervenstamm sind. Vielmehr kann, wie A. Waller (1895), C. W. Greene (1898) und Herrick (1901) am Galvanometer beobachtet haben, der Muskel schon einen maximalen Tetanus von unveränderlicher Höhe geben, während die negative Schwankung des Nervenstroms bei weiterer Verstärkung der Reizung noch zunimmt. Zwar lässt sich gegen solche Galvanometerversuche einwenden, dass man dabei nur den Integralwert der Aktionsströme während der Beobachtungszeit misst, über den Verlauf der Einzelströme aber nichts aussagen kann. Das würde aber gerade hier nicht viel ausmachen. Denn wenn nach Gotch die zeitliche Dauer der Aktionsströme bei starker und schwacher Reizung gleich bleibt, so kann ein grösserer Ausschlag am Galvanometer — wenn alle sonstigen Ver-

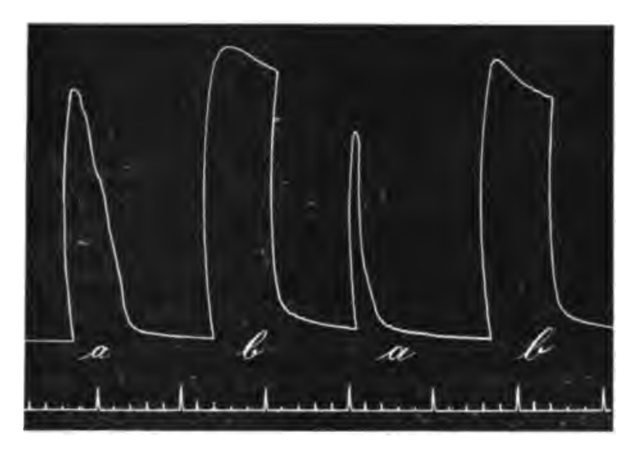


Fig. 4. Rana temporaria (fusca), Warmfrosch, Januar 1904. Ausgeschnittenes Nervmuskelpräparat. Abwechselnd Tetanisierung eines Astes des Plexus ischiadicus mit starken Strömen (Schwelle 37 cm, Reizung mit 22 cm R.-A.) bei *a* und Tetanisierung des gesamten Ischiadicus mit schwachen Strömen (Schwelle 35 cm, Reizung mit 32 cm R.-A.) bei *b*. Zur Kontrolle wurde nachher der gereizte Plexusast unterhalb der Reizstelle durchschnitten und wieder zusammengelegt. Reizung desselben nachher gab keinen Erfolg mehr.

suchsfehler ausgeschlossen sind — nur auf eine Zunahme der Stärke der Aktionsströme hinweisen. Allerdings besteht ja bei solchen Versuchen immer die Gefahr, dass bei der Verstärkung der Reizung infolge der Ausbreitung der Induktionsströme auf weitere Nervenstrecken das Resultat getrübt wird. Indessen stimmen die Beobachtungen der genannten Autoren zu gut auch mit anderen Erfahrungen überein, als dass man sie bloss auf irgendwelche Nebenumstände

1) Für die eben überschwelligen Reize wird ja wohl die Annahme von Gotch zutreffen, das zunächst nur die an den Elektroden gelegenen Faserbündel in Erregung versetzt werden. Da überdies Gotch selbst eine gewisse Abhängigkeit der Erregungsgrösse von der Reizstärke anzunehmen geneigt ist, so handelt es sich im Grunde bloss darum, wie weit diese Abhängigkeit reicht.

zurückführen könnte. So hat schon Schenck (1900, S. 335) aus der Tatsache, dass bei indirekter Reizung am ermüdeten Präparat maximale Muskelzuckungen mitunter erst bei grösseren Reizstärken ausgelöst werden als am frischen Präparate, geschlossen, dass der Nerv — der ja nicht mitermüdet — bei der schwächeren Reizung am frischen Präparat, die aber schon maximale Muskelzuckungen gab, noch nicht maximal erregt sein konnte. Auf denselben Sachverhalt weist nun auch die in der zweiten Abhandlung dieser Reihe beschriebene Verschiedenheit des Tetanusverlaufs am Froschpräparat bei eben maximalen und übermaximalen Reizungen hin. Auch hier muss man wohl annehmen, dass die Reizung, welche eben maximale Muskelkontraktionen auslöst, für den Nerven noch nicht maximal ist. Eine weitere Verstärkung der Reizung würde vielmehr die Stärke der Erregungswellen im Nerven noch zunehmen lassen; diese würden als stärkere Reize auf den Endapparat wirken, so dass, wenn vorher ein Bruchteil derselben unter der Schwelle geblieben war, sie jetzt alle wirksam würden. Dadurch würde die Frequenz der Erregung im Endapparat zunehmen, und das müsste zu der in diesem Kapitel besprochenen Änderung des Tetanusverlaufs Anlass geben. Die genauere Erörterung dieser Frage ist freilich so verwickelt und vorläufig auch noch so hypothetisch, dass ich hier zunächst davon absehen möchte.

Wedensky's Erklärung.

Wedensky hat in seinem russisch erschienenen Hauptwerke (1886) für das von ihm beobachtete Verhalten des Tetanus am ermüdenden Nervmuskelpräparate eine Erklärung gegeben, welche trotz mancher Berührungspunkte doch wesentlich von der soeben entwickelten abweicht. Da dieselbe wenig bekannt sein dürfte, so sei es gestattet, sie hier in ihren Hauptzügen wiederzugeben.

Wedensky geht bei seiner Erklärung aus von der Scheidung zweier Arten von Ermüdung, der „Muskelermüdung durch Kontraktion“ und der „Ermüdung durch latente Reizung“ oder „durch ungenügendes Reizintervall“, über die ich ausführlich schon in der ersten Abhandlung (dieses Arch. Bd. 93, S. 229 ff.) berichtet habe, welche Stelle ich zum Verständnis des Folgenden nachzusehen bitte. Dann fährt Wedensky (1886, § 91 S. 234 ff.) fort: Man könnte nun freilich den Versuch machen, die „Ermüdung durch latente Reizung“ auf die „Ermüdung durch Kontraktion“ zurückzuführen, etwa so, dass man annähme, dass der Muskel mit fortschreitender Ermüdung nach jeder Erregung immer mehr Zeit zur Erholung brauche. Diese Meinung werde aber schon dadurch widerlegt, dass beide Arten von Ermüdung einen ganz verschiedenen Gang haben (vgl. S. 230 ff. meiner ersten Abhandlung). Insbesondere spreche gegen eine solche Auffassung, dass sich ja während der „optimalen“ Reizung das

Nervmuskelpräparat so weit erhole, dass der Muskel auf eine zuvor „pessimale“ Reizung vorübergehend wieder mit Kontraktion reagiere (also jene kurze Zacke an der Kurve auftritt, welche ich oben S. 308 auf die verstärkte Summation zurückgeführt habe). Eine Summation im Helmholtz'schen Sinne gibt es nun nach Wedensky beim Tetanus überhaupt nicht (§ 94); vielmehr unterbreche jede neue Erregung die vorhergehende und setze sich selbst an ihre Stelle („augenscheinlich hört die erste Zusammenziehung auf, sobald die zweite in Wirksamkeit tritt“, ibid. S. 254); der Tetanus besteht daher aus dicht zusammengedrängten Zuckungen, und zwar so, dass „in jedem einzelnen Momente die Höhe des Tetanus und der entsprechenden komponierenden Zuckungen einander gleich“ sind (Résumé Nr. 33 S. 346).

Um zur Erklärung der „Ermüdung durch ungenügendes Reizintervall“ zu gelangen, muss man nach Wedensky (l. c. § 92) berücksichtigen, dass jeder Muskel nach der Erregung ein refraktäres Stadium besitzt, gerade so wie der Herzmuskel. Dasselbe ist am frischen Muskel ausserordentlich kurz, verlängert sich aber nach den Experimenten von Sewall während der Ermüdung immer mehr und mehr. Die Ermüdung durch latente Reizung besteht nun nach Wedensky darin, dass der ins refraktäre Stadium fallende zweite Reiz zwar keinen äusseren Effekt, keine Kontraktion erzeugt, trotzdem aber ein ebensolches Refraktärstadium hinterlässt wie der erste Reiz, ebenso dann der dritte, vierte Reiz u. s. f., die alle in das vom vorhergehenden Reiz erzeugte Refraktärstadium hineinfallen (l. c. S. 244). Mit dieser Annahme sucht Wedensky das „Pessimum“ zu erklären und begreiflich zu machen, dass es im Laufe der Ermüdung, wobei ja das Refraktärstadium immer länger wird, auf immer niedrigere Reizfrequenzen absinkt[1]).

---

1) Es ist mir nicht klar geworden, ob Wedensky unter dem Ausdruck „Ermüdung durch latente Reizung“ die refraktäre Phase selbst meint oder ihre Verlängerung im Laufe der Ermüdung. Nur auf letzteren Fall bezieht sich meine Bemerkung in der ersten Abhandlung S. 232, dass (bei indirekter Reizung) die „Ermüdung durch latente Reizung“ als eine Art Ermüdung des Nervenendorgans aufgefasst werden muss. Denn nur so ist es begreiflich, dass eine Reizung, ohne irgendeine Kontraktion des Muskels auszulösen, eine Ermüdung, nämlich der Nervenendigung, hinterlassen kann. Sollte ich die Wedensky'sche Bezeichnung falsch verstanden haben, so wären natürlich meine damaligen Ausführungen sinngemäss zu ändern.

Um nun von diesen Voraussetzungen aus zu einer allgemeinen Theorie des Tetanus zu gelangen (Résumé Nr. 31) nimmt Wedensky an, dass im (direkt oder indirekt) tetanisierten Muskel jede vorangehende Erregungswelle „polare Wirkungen“ auf die nachfolgende ausübe (§§ 95 und 96). Diese Nachwirkung jeder Erregung setze zuerst die Erregbarkeit herab und erhöhe sie darauf. Insbesondere scheint ihm der von Hermann ausgesprochene Gedanke, dass die Aktionsströme auf die erregte Stelle beruhigend, auf die Nachbarschaft dagegen erregend wirken müssen, für seine Zwecke sehr verwendbar. „Wenn wir uns mit Hermann die erregte Stelle in Anelektrotonus versetzt denken, so erscheint ihre zeitweilige Unerregbarkeit für Reize als unabänderliche Folge.“ (l. c. § 96 S. 264.)

Nach der Hermann'schen Theorie müssten nicht bloss die vor der erregten Stelle gelegenen Querschnitte in Katelektrotonus versetzt werden, sondern auch die dahinterliegenden. Ausserdem müsse ja der Anelektrotonus der erregten Stelle mit der Abnahme der Erregung schwinden. Aus beiden Gründen müsste also nach Wedensky der Erregungswelle ein Stadium erhöhter Erregbarkeit nachfolgen. Wenn nun die zweite Erregung jedesmal gerade in diese Phase erhöhter Erregbarkeit hineinfällt, müsste sie kolossale Effekte haben, wie sie eine einzelne Erregungswelle nie besitzen kann. Bei einer dementsprechenden Reizfrequenz hat demnach der Tetanus seine grösste Höhe; sie entspricht dem „Optimum“ der Reizung (l. c. §§ 97 und 98).

Die Nachwirkungen einer Reizfrequenz auf die folgende Reizung, die bei einem plötzlichen Wechsel der Reizfrequenz auftreten, sucht Wedensky zu erklären aus der Einmischung polarer Wirkungen der Dekrementialströme (l. c. § 100 und 101). Ich gehe darauf nicht weiter ein, da er diese Erklärung selbst nur mit Vorbehalt gibt, und enthalte mich auch einer Kritik der übrigen vorstehend skizzierten Anschauungen von Wedensky, weil ich seinen letzten Ausführungen über die Parabiose entnehmen zu müssen glaube, dass er von dieser seiner früheren Meinung abgekommen ist. Nur auf den einen inneren Widerspruch darf ich doch wohl aufmerksam machen, der in der Annahme liegt, dass im Pessimumzustande eine Erregung zwar ohne äusseren Effekt bleiben, dennoch aber ein Refraktärstadium hinterlassen soll, noch dazu infolge der polaren Wirkung der Aktionsströme, welche doch im Pessimumzustande gar nicht vorhanden sind!

Neuerdings (dieses Arch. Bd. 100 S. 114 ff. und 54 ff.) ist

Wedensky auf seine früheren Versuche nochmals zu sprechen gekommen. Er bezeichnet jetzt den Zustand, in welchen die Nervenendigung während der „pessimalen" Reizung verfällt, als physiologische „Parabiose" und identifiziert sie mit dem Zustande, in welchen der Nervenstamm durch die Einwirkung verschiedener Gifte oder durch andere Schädigungen versetzt wird. Die Parabiose ist nach ihm (l. c. S. 54—56) ein eigentümlicher Erregungszustand, welcher ähnlich wie der idiomuskuläre Wulst auf den Entstehungsort beschränkt bleibt und sich nicht weiter fortpflanzt. Der spezifische Unterschied zwischen der „parabiotischen" und der normalen Erregung besteht wahrscheinlich darin, „dass erstere, indem sie gleichzeitig alle benachbarten Nervenpunkte ergreift, ein mehr oder weniger stabiler und nicht-oszillierender Zustand ist, während für die normale Erregung eben der Umstand massgebend ist, dass sie einen oszillierenden Zustand repräsentiert, wo der Prozess sich fortwährend von einem Element zum anderen fortpflanzt". Die parabiotische Erregung werde durch die Einwirkung des Giftes selbst erzeugt und addiere sich innerhalb der geschädigten Nervenstrecke zu den durch äussere Reize ausgelösten Erregungen hinzu. An zwei Stellen (S. 50 und S. 67 Anm.) wendet sich Wedensky nunmehr in schärfster Weise gegen jeden Versuch, die „Parabiose" durch Ermüdung zu erklären. Wie er sich die „Parabiose" des Nervenendorgans vorstellt, hat er zwar nicht speziell dargelegt, doch denkt er sie sich gewiss in ähnlicher Weise wie im Nervenstamme als eine „kontinuierliche, nicht-oszillierende Erregung". Wie freilich die rhythmischen Erregungswellen, welche dem Nervenendorgan von der markhaltigen Nervenfaser her zugeführt werden, in eine kontinuierliche Erregung verwandelt werden sollen, finde ich nicht auseinandergesetzt. Ebenso vermisse ich einen zwingenden Beweis dafür, dass in der „parabiotischen" Nervenstrecke eine Dauererregung vorhanden ist.

Unter diesen Umständen bedaure ich, Wedensky bei seinen Annahmen nicht folgen zu können. Auf eine Erklärung der Wedensky'schen Versuche am Nervenstamme kann ich mich allerdings nicht einlassen, da mir eigene Untersuchungen darüber nicht zur Verfügung stehen. Indessen ist es meine feste Überzeugung, dass die Erörterungen dieser Abhandlung mutatis mutandis auch die Prinzipien für die Erklärung der Beobachtungen von Wedensky am Nervenstamme enthalten. Nur wird man dabei viel mehr Gewicht

auf das Dekrement der Erregung in der „narkotisierten“ Nervenstrecke legen müssen, als es beim Endorgan geschehen ist. Meine Erklärung setzt allerdings voraus, dass der irgendwie geschädigte (nicht der normale) markhaltige Nerv auch eine Ermüdung zeigt, was aber doch sehr wohl möglich ist, denn die Unermüdbarkeit ist eben bisher bloss für den normalen markhaltigen Nervenstamm nachgewiesen. Versuche, eine solche Ermüdung am markhaltigen Kaltblüternerven auch bei Einzelzuckungen mit 1″ Reizintervall sicher nachzuweisen, sind mir freilich bisher fehlgeschlagen [1]). Dazu ist offenbar die Restitutionsgeschwindigkeit der Nervenfaser zu gross.

Scheinbare Hemmungen am Nervmuskelpräparate.

Ganz besonders eindringlich muss ich mich gegen einen Ausdruck von Wedensky wenden, der zu grossen Irrtümern Veranlassung geben kann. Das ist der Satz, dass die zugeleiteten Erregungswellen in der parabiotischen Nervenstrecke eine echte Hemmung hervorrufen, also in unserem Falle, dass frequente und starke Erregungen des Nerven auf die Endplatte eine „echte Hemmungswirkung“ ausüben [2]). Wie missverständlich eine solche Ausdrucksweise ist, geht aus einer Reihe von Beispielen hervor. So hat Joteyko im Artikel „Fatigue“ in Richet's Dictionnaire de physiol. geglaubt, die Wedensky'schen „Hemmungen“ von den eigentlichen Ermüdungserscheinungen sondern zu müssen. So meinte ferner Monakow (Gehirnpathologie S. 313 Anm. 3 und S. 316

1) Versuche an Nerven in Äthernarkose liessen mich zunächst an die Möglichkeit einer länger anhaltenden Ermüdung denken, sind aber doch zu unsicher und ungleichmässig ausgefallen, als dass sie etwas beweisen könnten. Auch Versuche mit Abkühlung des Froschnerven auf 0° (Carvallo, 1900) ergaben mir kein Resultat. Dagegen scheint es H. v. Baeyer (1902) gelungen zu sein, eine länger anhaltende Ermüdung des geschädigten (erstickten) markhaltigen Nerven herbeizuführen.

2) Da Wedensky früher (im Kapitel V seiner Hauptschrift) häufig von einer Herabsetzung der Reizbarkeit des (nicht-curaresierten) Muskels während des Pessimums gesprochen hatte, so war ich auf die falsche Vermutung gekommen (1. Abh. S. 232), er meine, das Nervenendorgan übe eine hemmende Wirkung auf die Muskelfaser aus. Das ist, wie ich jetzt sehe, unrichtig. Wedensky spricht in der Tat nur davon, dass die indirekte Reizbarkeit des Nervmuskelpräparates durch den „typischen Hemmungszustand“, in welchen das Endorgan gerate, vernichtet wird (dieses Arch. Bd. 100 S. 114—116).

Anm. 1), dass sich vielleicht die Wedensky'schen Beobachtungen zur Erklärung gewisser zentraler Hemmungserscheinungen verwerten liessen. Ja, neuerdings bemüht sich sogar Wedensky selbst (dieses Arch. Bd. 100), echte Hemmungserscheinungen, wie z. B. die am Herzen, auf „Hemmung durch Parabiose“ zurückzuführen. Demgegenüber muss mit allem Nachdruck betont werden, dass die scheinbaren Hemmungen am Nervmuskelpräparate von wirklichen Hemmungen streng zu scheiden sind. Frequente starke Reizungen erzeugten, wenn sie allein auf den Nerven einwirkten, in meinen Versuchen immer eine vorübergehende Erregung; der „Hemmung“ ging stets ein Anfangstetanus vorauf[1]). Wollte man daher die echten Hemmungen auf ähnliche Vorgänge zurückführen, so müsste man annehmen, dass auch bei der Reizung der wirklichen Hemmungsnerven zunächst eine vorübergehende Erregung stattfände, und damit käme man zu nichts anderem als zur Schiff'schen Erschöpfungstheorie zurück, die ja schliesslich von ihrem Begründer selbst aufgegeben worden ist. Ja, für die Hemmung des Schliessmuskels der Krebsschere ist sogar von Biedermann erwiesen worden, dass sie gerade bei schwachen Reizungen zustande kommt, während die starken Reizungen eine Erregung setzen. Bei diesen wirklichen Hemmungen liegen also die Verhältnisse ganz anders als beim Nervmuskelpräparat des Frosches, und es ist daher meiner Meinung nach durchaus unangebracht, den Ausdruck „echte Hemmung“ für die Ermüdungserscheinungen am Nervenendorgan und Muskel zu gebrauchen. Dass bei diesen von einer wirklichen Hemmungswirkung auf das Erfolgsorgan, d. h. also die Muskelfaser, nicht die Rede ist, soll weiter unten noch durch besondere Experimente dargetan werden. Dass freilich zur Erklärung der scheinbaren „Hemmungen“ von Wedensky und Kaiser (1893) die Annahme besonderer Hemmungsnerven für den

1) Wedensky (1900, S. 145 unten, und 1903, S. 18 Satz [C]) und sein Schüler Uchtomsky (1903, S. 197 unten) haben freilich manchmal gar keinen Erfolg starker Nervenreizung, nicht einmal einen Anfangstetanus gesehen, während schwächere Reizungen noch wirksam waren. Ich habe dies nur in den in der zweiten Abhandlung dieser Reihe (dieses Archiv Bd. 95 S. 497) erwähnten Fällen beobachtet, in denen die Reizbarkeit überhaupt vorübergehend erloschen war. Aber selbst wenn man die Richtigkeit der Angaben Wedensky's zugibt, so ist dies Ausbleiben jedes Reizerfolges doch nur ein gelegentliches Vorkommen bei starken Reizungen, nicht aber ein ganz konstanter und regelmässiger Befund von der Reizschwelle an, wie bei Reizung eines echten Hemmungsnerven.

Skelettmuskel überflüssig ist (Wedensky, dieses Arch. Bd. 100 S. 116) und durch nichts begründet werden kann, ist zuzugeben und wurde auch schon in der Abhandlung von Amaya (dieses Arch. Bd. 91 S. 421) genügend betont.

Ich kehre damit nunmehr zum eigentlichen Ausgangspunkt der ganzen Untersuchungsreihe zurück, nämlich zu den Beobachtungen bei gleichzeitiger Reizung des Nerven an zwei verschiedenen Stellen. Wenn auf den Nerven eines ermüdeten Nervmuskelpräparates eine starke und frequente Reizung einwirkt, so ist den Erregungswellen, wenn sie sich zu rasch folgen, im Nervenendorgan der Weg zum Muskel gesperrt, sei es, wie oben Seite 26 ff. auseinandergesetzt wurde, wegen eines starken Dekrementes, sei es deswegen, weil dann die einzelnen Erregungen des Nervenendorganes zu schwach werden, um den Muskel zu erregen. Wird während dieser Zeit auf eine andere Stelle desselben Nerven eine zweite Reizung appliziert, so ist es natürlich ausgeschlossen, dass diese Reizung am Muskel irgendwelchen Erfolg hat, denn der Weg zum Muskel ist ja schon durch die von der ersten Stelle ausgehenden Erregungen verlegt. Ebenso kann natürlich auch der Reizeffekt, den man durch Einzelreizung oder Tetanisierung mit wenig frequenten Strömen von einer Nervenstelle aus auslöst, durch Einschaltung einer starken frequenten Nervenreizung an einer weiter muskelab gelegenen Stelle unterdrückt werden. Hierher gehört ein besonders historisch sehr interessanter Fall, der von Schiff (1858, S. 188 ff.) zuerst genauer untersucht und von Pflüger (1859) bestätigt wurde und dem ersteren die Grundlage zu seiner „Erschöpfungstheorie“ lieferte. Reizt man den Nerven eines ermüdeten Nervmuskelpräparates an einer peripheren Stelle rhythmisch mit einzelnen Induktionsströmen, so fallen die sonst ganz regelmässigen Zuckungen des Muskels aus, sobald man weiter oben eine starke frequente Reizung appliziert, welche an und für sich ausser einem Anfangstetanus gar keinen Effekt gibt. Ich gebe in Figur 5 ein Beispiel von einer solchen Unterdrückung der Einzelzuckungen durch gleichzeitige „pessimale“ Nervenreizung, hauptsächlich aus dem Grunde, um die oben S. 314 erwähnte Erholung des Muskels während der „Pessimumreizung“ zu zeigen. Die Zuckungen sind unmittelbar nach dem Tetanisieren deutlich höher als vor demselben.

Da nämlich der Muskel während der „pessimalen“ Reizung nicht erregt wird, so erholt er sich inzwischen. In dieser Erklärung

stimme ich mit Wedensky vollkommen überein; nur nehme ich weder eine „Parabiose“ noch eine „Hemmung“ an. Hinzufügen will ich noch, dass man eine solche Unterdrückung der Einzelzuckungen nicht beobachtet, wenn man die Einzelreize auf den einen Ast des Plexus ischiadicus, der einen Teil der Nervenfasern für den Gastrocnemius enthält, und die „pessimale“ Reizung auf einen anderen Ast, in welchem sich die übrigen Fasern für denselben Muskel befinden, einwirken lässt. Solche Versuche wurden von Amaya und mir seinerzeit, als wir noch nicht klar genug sahen, mit Rücksicht auf die Frage angestellt, ob nicht etwa die „Selbstunterstützung“ des Muskels nach Analogie der Versuche von v. Kries (1880) und M. v. Frey (1887) einen Einfluss auf das Schiff'sche Phänomen ausübt. Sie haben aber jetzt noch eine besondere Bedeutung gewonnen im Hinblick auf die Annahme von Gotch, dass der Nerv nur maximaler Erregungen fähig sei (siehe oben S. 328). Sie lehren nämlich, dass die Erregung einzelner

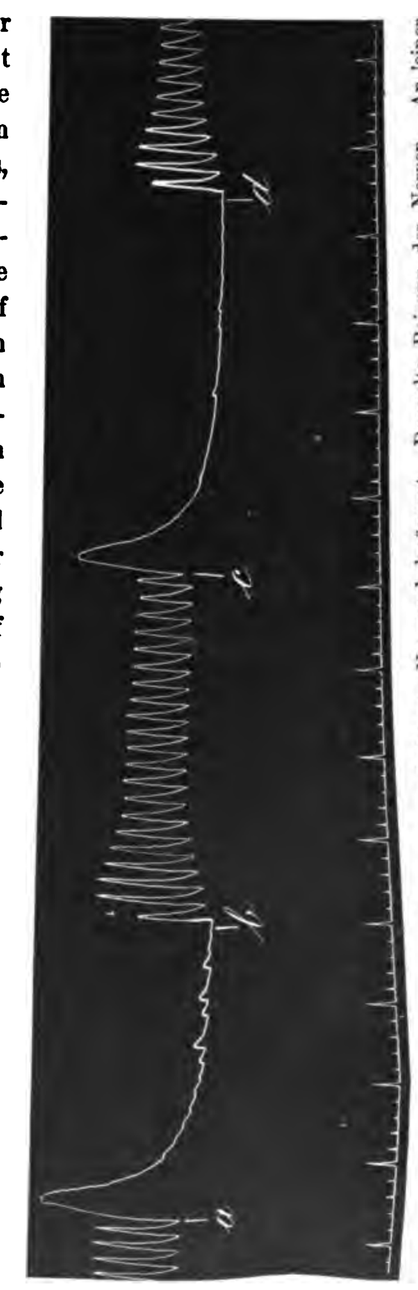


Fig. 5. Rana esculenta (Sommer 1903). Ausgeschnittenes Nervmuskelpräparat. Doppelte Reizung des Nerven. An einer peripheren Stelle rhythmische Reizung mit einzelnen Induktionsströmen von übermaximaler Stärke (Schwelle 27 cm R.-A.; Reizung mit 18 cm R.-A.). Von a—b und c—d gleichzeitige Tetanisierung einer mehr zentralen Nervenstelle mit starken Strömen (Schwelle bei 42 cm R.-A., Reizung mit 25 cm R.-A.). Nach Durchschneidung und Wiederzusammenlegen des Nerven zwischen den beiden Reizstellen übt die gleiche zentrale Tetanisierung keinen Einfluss mehr auf die Zuckungen aus.

Nervenendapparate keine deutliche Wirkung auf die benachbarten ausübt, und verschliessen dadurch den Ausweg, die Verschiedenheit des Tetanusverlaufs bei starker und schwacher Reizung des Ischiadicusstammes etwa darauf zu beziehen, dass bei schwacher Reizung nur ein Teil der Nervenfasern gereizt wird, bei starker Reizung aber alle, und dass in letzterem Falle vielleicht die verschiedenen Nervenendigungen an einer Muskelfaser sich gegenseitig in ihrer Wirkung störten[1]), was nach neueren Beobachtungen von G. Weiss (1902) angenommen werden könnte.

Da diese Experimente von den beiden angeführten Gesichtspunkten aus nicht uninteressant sind, so seien in Textfig. 6*a* und *b* Kurvenstücke aus einem solchen Versuche als Belege für meine Behauptung wiedergegeben. Zu Beginn der Kurve Fig. 6*a* sieht man zunächst die einzelnen Zuckungen bei Reizung des einen Teiles des Plexus. Sie verschwinden, sobald der andere Teil des Plexus tetanisiert wird, wie bei einem zu hoch unterstützten Muskel, weil die tetanische Verkürzung des Muskels anfangs zu gross ist, als dass die Zuckungen noch darüber hinausragen könnten. Sobald aber der Tetanus etwas absinkt — zweites Bruchstück der Fig. 6*a* —, kommen die Zuckungen allmählich zum Vorschein; ihr Gipfel liegt aber infolge der inneren Unterstützung höher als vor und nach dem Tetanus (man beachte auch die beträchtliche Steigerung der Zuckungshöhen nach dem Tetanus infolge der Treppe!). Beim zweiten Tetanus (Fig. 6*b*), der sehr rasch absinkt, ist die innere Unterstützung geringer; die Höhe der Zuckungen unmittelbar vor und nach Beendigung der tetanischen Reizung ist daher nur unbedeutend verschieden. Die Beeinflussung der Zuckungen durch den gleichzeitigen Tetanus lässt sich also in solchen Versuchen auf die innere Unterstützung zurückführen; von einer vollständigen Unterdrückung der Zuckungen durch „pessimale“ Reizung der anderen Nervenfasern, die zum selben Muskel hinziehen, ist keine Rede[2]). Zu bemerken ist allerdings (vgl. unten S. 340), dass auch bei den Schiff'schen Versuchen die Unterdrückung mitunter nicht voll-

1) Man könnte meinen, diese Ansicht sei schon dadurch zu widerlegen, dass auch bei abwechelnd starker und schwacher Reizung nur eines Plexusastes die charakteristischen Unterschiede im Tetanusverlauf zu beobachten sind. Es wäre aber doch auch in diesem Falle die Erklärung möglich — wenn auch nicht wahrscheinlich —, dass bei schwacher Reizung nur ein Bruchteil der im einzelnen Plexusaste verlaufenden Fasern, bei starker Reizung dagegen alle gereizt werden, und dass sich schon hierbei eine gegenseitige Störung geltendmache. Die oben beschriebenen Versuche scheinen mir deshalb beweisender zu sein.

2) Nur ein einziges Mal sah ich an einem stark ermüdeten Präparate, dass die Zuckungen während der tetanischen Reizung des anderen Plexusastes kleiner waren als nach Beendigung derselben. Aber das kann auch auf der Selbstunterstützung des Muskels beruhen, da ja die Unterstützung am stark ermüdeten Muskel eine Erniedrigung der Gipfelhöhe bewirken kann (M. v. Frey, 1887, S. 59 und Fig. 3).

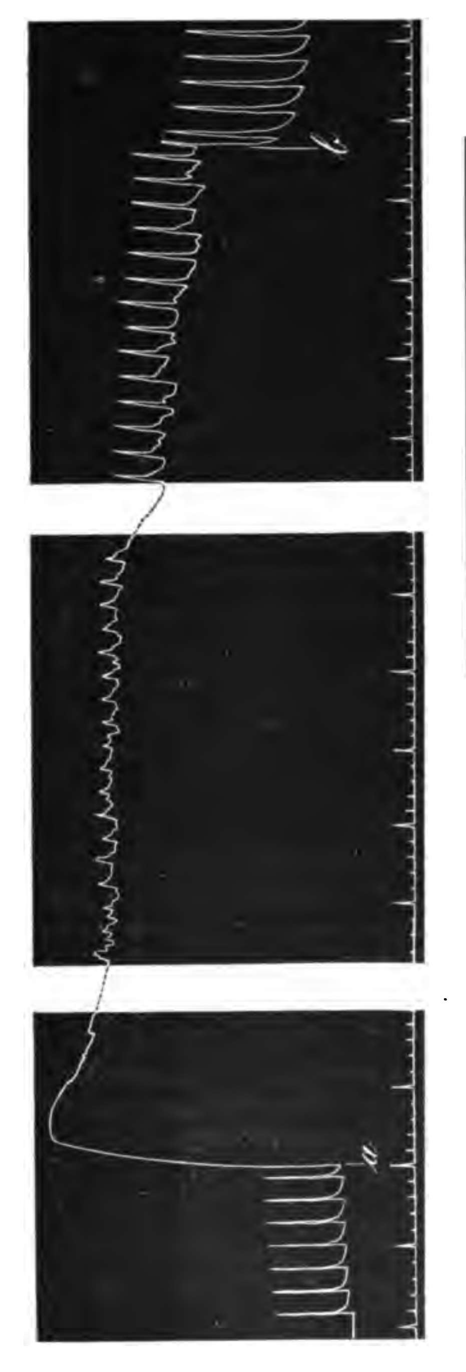




Fig. 6 *a* und *b*. Rana temporia (fusca), Warmfrosch, (Januar 1904). Ausgeschnittenes Nervmuskelpräparat. Reizung eines Astes des Plexus ischiadicus mit einzelnen Induktionsströmen (Schwelle 22 cm, Reizung mit 16 cm R.-A.). Zwischendurch Tetanisierung der anderen Äste des Plexus mit starken Strömen (Schwelle 32 cm, Reizung mit 20 cm R.-A., 50 Reize in der Sekunde) von *a* bis *b*. In Fig. *a* sind einzelne Stücke der Tetanuskurve weggelassen worden, das erstemal 31″, das zweitemal 18″.

ständig ist, sondern dass gelegentlich eine oder sogar mehrere Zuckungen während der pessimalen Reizung auftauchen, aber das geschieht in ganz unregelmässiger Weise. Selbst die schlechteste Kurve von einem Schiff'schen Versuch ist mit denen der Fig. 6 nicht zu verwechseln.

Bei den Doppelreizungen des Nerven sind ausser dem besprochenen noch zwei weitere Fälle möglich. Es kann zunächst vorkommen, dass die zwei Reizungen, die miteinander kombiniert werden, zwar jede für sich einen dauernden Tetanus auslösen, dass aber, wenn sie zusammen einwirken, der Muskel erschlafft. Das wird ersichtlich dann der Fall sein, wenn sich die Erregungswellen von beiden Reizstellen so addieren, dass eine Frequenz derselben zustande kommt, welche das Nervenendorgan gerade blockiert. Hierher gehört wohl der von Kaiser (1893) beobachtete Fall bei Doppelreizung des Nerven mit Glyzerin und dem elektrischen Strom[1]. Selbstverständlich hängt der Reizerfolg dabei auch immer mit vom Ermüdungsgrade des Präparates ab.

Wie ferner Wedensky, der diesen Versuchen mehrere Paragraphen seines Hauptwerkes widmet (1886, §§ 103—105), auseinandersetzt, kann der Fall vorkommen, dass zwei für sich allein „pessimale" Reizungen zusammen doch einen unregelmässigen Tetanus geben. Das geschieht dann, wenn die beiden Reizungen so unregelmässig oder sonst so unharmonisch sind, dass sie sich in ihrem Reizerfolg fortwährend stören. Der Reizerfolg hängt eben davon ab, wie Wedensky (1886, S. 303) sagt, ob die Erregungswellen in das Nervenendorgan in regelmässiger, dichtgedrängter Reihe oder unregelmässig verstreut mit wechselndem Intervall eintreten. Derartige Unregelmässigkeiten bei doppelter Reizung findet der Leser in Fig. 1 und 4 unserer vorläufigen Bemerkungen über diesen Gegenstand (dieses Arch. Bd. 91 S. 426 und 428) wiedergegeben. Auch während des „Pessimums" in Fig. 5 dieser Abhandlung gelang es infolge des unregelmässigen Ganges des Unterbrechers manchmal einer starken Einzelerregung, durch das Nervenendorgan zum Muskel durchzudringen.

---

1) Ob hierher auch die von A. Mosso (1890, S. 136) am Menschen beobachteten „Hemmungen" der willkürlichen Muskelkontraktion bei gleichzeitiger anhaltender Tetanisierung des Nerven oder Muskels gehören, müssten erst weitere Versuche lehren. Die Hemmung, welche A. Fick (1887) durch einzelne Induktionsschläge hervorrufen konnte, gehört natürlich nicht hierher, ist vielmehr nach Fick eher als wirkliche zentrale Hemmung zu betrachten.

Ich halte es nach dem Gesagten für unnötig, über alle diese Verhältnisse ausführlich zu sprechen, denn sie lassen sich aus der



Fig. 7. Rana esculenta. M. sartorius mit seinem Nerven präparirt. Bestimmung der Schwelle am oberen Ende des Sartorius unmittelbar vor, während und nach Reizung des Nerven mit frequenten, starken Strömen (sogenannte pessimale Reizung). Die Zahlen an der Kurve geben den Rollenabstand der Probereizungen an.

in dieser Abhandlung gegebenen Erklärung ohne weiteres ableiten. Dagegen kann ich schliesslich angesichts der prinzipiellen Wichtigkeit

der Frage es nicht unterlassen, durch ganz unzweideutige Versuche darzutun, dass das „parabiotische“ Nervenendorgan **keinerlei**





Fig. 8 *a* und *b*. Rana esculenta. Ausgeschnittener M. sartorius mit Nerv. In Fig. *a* Schwellenbestimmung an der Eintrittsstelle des Nerven in den Sartorius, in Fig. *b* am oberen (nervenfreien) Ende des Sartorius vor, während und nach frequenter starker („pessimaler“) Reizung seines Nerven. Die Zahlen an den Kurven geben den Rollenabstand der Probereizungen an.

hemmende Wirkung auf die Muskelfaser selbst ausübt. Die Versuchseinrichtung war folgende: Als Nervmuskelpräparat wurde verwendet der mit seinem Nerven herauspräparierte Sartorius,

der bekanntlich an seinem oberen Ende ein nervenfreies Stück besitzt. An dieses obere Ende wurden nun Platinelektroden angelegt und die Schwelle für den Tetanus vor, während und unmittelbar nach einer frequenten, starken („pessimalen") Reizung des Nerven bestimmt. Die Schwelle für die direkte Reizung blieb dabei völlig unverändert. Die Textfigur 7 gibt ein Beispiel hierfür. Die Reizschwelle bleibt, wie man sieht, ständig auf 25 cm R.-A.

Wenn man nun bei der Kurve der Figur 7 noch einwenden könnte, dass das noch keine vollständig „pessimale" Reizung ist, weil der Tetanus in geringem Grade bis zum Ende der Reizung persistiert, so fällt dieser Einwurf vollkommen weg bei der Kurve der Textfigur 8b, die in derselben Weise an einem stärker (durch indirekte Reizung) ermüdeten Präparate aufgenommen wurde. Hier erzeugt die pessimale Reizung wirklich nur einen kurzen Anfangstetanus, übt aber trotzdem keine Hemmung auf die Muskulatur aus.

Unmittelbar vor dem in Figur 8b abgebildeten Versuch war ein anderer angestellt worden, der ähnlich schon von Wedensky (1891) beschrieben wurde. Legt man nämlich die Elektroden für die Schwellenbestimmung nicht an das obere Ende (zur reinen Muskelreizung), sondern an die Nerveneintrittstelle, so werden durch den elektrischen Strom sowohl die Muskelfasern als auch die intramuskulären Nerven getroffen. Bestimmt man nun wiederum vor, während und nach „pessimaler" Reizung des Nervenstamms die Reizschwelle am Muskel, so findet man, dass sie während des „Pessimumzustandes" gestiegen ist in unserem Falle z. B., der in Textfigur 8a reproduziert ist, von 33 cm auf 26 cm R.-A. Das rührt, wie Wedensky am eben angeführten Orte auseinandersetzt, daher, dass die indirekte Erregbarkeit des Muskels während des Pessimums geschwunden ist und nur die direkte übrig geblieben ist. Da nun, gleiche Stromdichte vorausgesetzt, die Schwelle für die indirekte Reizung niedriger liegt als für die direkte, so muss die Schwelle während des Pessimums steigen [1]). Das ist Wedensky's elegante Unterscheidung der direkten und indirekten Muskelerregbarkeit, die ja sehr leicht sich auch am Gastrocnemius bewerkstelligen lässt.

1) Man wird nicht verlangen, dass bei diesen Versuchen die Reizschwelle für die direkte Muskelreizung am oberen Ende und an der Nerveneintrittstelle genau gleich sind. Denn es ist doch die Dichte des Stromes an beiden Stellen nicht ganz dieselbe.

Wenn man nun diesen letzteren Versuch einige Male nacheinander ausführt, so wird man bald bemerken, dass die Unterschiede zwischen indirekter und direkter Reizschwelle immer kleiner werden, ja schliesslich kommt es auch bei gleichzeitiger Reizung der Muskelfasern und der intramuskulären Nerven dazu, dass ein Unterschied der Schwelle vor und während der pessimalen Nervenreizung kaum mehr vorhanden ist. Es sinkt also die indirekte Reizbarkeit bei der Ermüdung rascher als die direkte, und es kann am ermüdeten Präparate der Fall eintreten, dass man bei Reizung des nicht curaresierten Muskels schon fast von der Schwelle an tatsächlich direkt die Muskelfasern reizt. Die Tatsache ist beachtenswert für die Reizungen am Menschen, wo man ja beim Anlegen der Elektroden an den Muskel immer die Frage sich vorlegen muss, ob die Reizung eine direkte oder indirekte ist.

Ich darf bei dieser Gelegenheit wohl auch erwähnen, dass die Tetanuskurven, die zuerst von Jolly (1895), sodann von verschiedenen Autoren (zusammengestellt in der Monographie von Oppenheim, 1901, S. 81 ff.; vgl. auch die Kurve bei Fajersztajn, 1902, S. 13) am Menschen als sogenannte myasthenische Reaktion beschrieben wurden, in vielen Fällen durchaus meinen Ermüdungsreihen mit Tetanis am indirekt gereizten Muskel ähnlich sehen. Es liegt die Vermutung nahe, dass man es bei manchen dieser Fälle, die durch eine ausserordentlich leichte Ermüdbarkeit der Patienten charakterisiert sind, vielleicht mit einer analogen toxischen Schädigung der Nervenendorgane zu tun hat, wie man sie experimentell durch ganz schwache Vergiftung mit Nervenendgiften erzeugen kann[1]. Weitere Untersuchungen werden darüber Aufschluss geben müssen.

Ebenso sicher wie die Unveränderlichkeit der Reizschwelle lässt sich auch das Gleichbleiben der maximalen Leistungsfähigkeit des Muskels während und nach „pessimaler“ Nervenreizung nachweisen. Am einfachsten lässt sich der Versuch am Gastrocnemius anstellen. Man umschlingt das obere und untere Ende des Muskels mit Lamettafäden als Elektroden und schickt als Probereize so starke Ströme durch den Muskel, dass man annehmen kann, dass er maximal direkt gereizt wird. Als Probereize können dienen einzelne Induktionsströme oder tetanisierende

---

1) Der Fall von Steinert (1903) ist wohl kaum so zu erklären, denn ich habe ganz ähnliche Kurven wie dieser Autor zwar gelegentlich bei direkter Reizung des ausgeschnittenen, curaresierten Gastrocnemius erhalten, aber noch nie bei indirekter Reizung.

Reizungen. Im letzteren Falle sieht man, dass die Tetanushöhe vor, während und nach pessimaler Nervenreizung ganz gleich bleibt, — wenn man nicht etwa die Probereizungen so lange ausdehnt, bis der Muskel inzwischen selbst stark ermüdet. Es ist deshalb auch besser, als Probereize einzelne Induktionsströme zu verwenden, die man rhythmisch durch den Muskel schickt. Fügt man während der rhythmischen Muskelreiznng noch eine starke Nervenreizung mit frequenten Strömen hinzu, so erheben sich die Einzelzuckungen des Muskels zunächst auf der Basis des Tetanus infolge der Selbstunterstützung höher wie vorher und nachher. Ist die Reizung eine „pessimale“, d. h. sinkt der Tetanus ganz ab, so unterscheiden sich die Zuckungen während und nach der Nervenreizung in keiner Weise voneinander. Die Kurven, die man so erhält, sehen genau so aus, wie die in Textfigur 6 abgebildeten. Man braucht sich in dieser Figur bloss zu denken, die Reizung *a*—*b* sei eine Nervenreizung, und die Einzelzuckungen seien durch direkte Muskelreizung erzeugt, um ein ganz zutreffendes Bild von dem Erfolge eines der hier besprochenen Versuche zu haben. *Die Höhe der maximalen Zuckungen des direkt gereizten Muskels ändert sich also während der Nervenreizung nur in dem Maasse, als eine Selbstunterstützung gegeben ist. Fehlt diese* (bei „pessimaler“ Nervenreizung), *so ist die Zuckungshöhe des Muskels unmittelbar vor dem Ende und nach der Nervenreizung gleich.*

Ganz rein kann man insbesondere den letzterwähnten Versuch mit Einzelzuckungen am Sartorius anstellen, wenn man die Probereizungen auf das obere nervenfreie Ende einwirken lässt. Das Resultat des Versuches ist dasselbe wie am Gastrocnemius. Der Vergleich der *Tetanushöhe* des direkt gereizten Sartorius vor, während und nach „pessimaler“ Nervenreizung stösst meist auf die Schwierigkeit, dass der zarte Muskel nach wiederholter Reizung sehr bald an Höhe abnehmende Tetani gibt.

Résumé.

Das Verhalten des Tetanus bei indirekter Reizung mit verschiedenen Reizfrequenzen und Reizstärken lässt sich im grossen Ganzen erklären, wenn man berücksichtigt, dass die Leistungsfähigkeit, das Leitungsvermögen und die Reizbarkeit des Präparates unmittelbar nach jeder Erregung herabgesetzt ist, und dass die

Restitution zur Norm um so langsamer erfolgt, je weiter die Ermüdung vorgeschritten ist. Bei den Versuchen an mit Curarin, Nikotin oder Äther vergifteten Tieren betrifft die Ermüdung sicherlich vor allem das Nervenendorgan; bei den Ermüdungsreihen am unvergifteten Tiere beteiligt sich wohl auch die Muskelfaser stark an der Ermüdung, doch steht die genauere Analyse der direkten Muskelermüdung noch aus. Aus der Ermüdung des Nervenendorgans erklären sich ferner die sogenannten „Hemmungen“ am Nervmuskelpräparate, die zuerst von Schiff, später von Wedensky und Kaiser beschrieben wurden. Besondere Hemmungsnerven für die Skelettmuskulatur sowie echte Hemmungswirkungen auf die Muskelfaser sind nicht nachzuweisen.

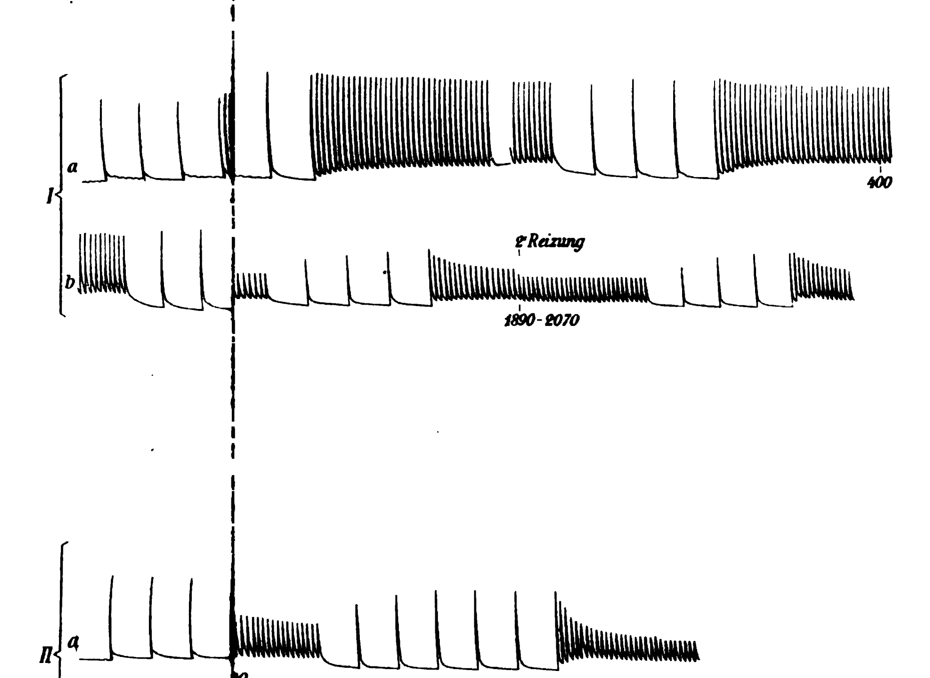
Erläuterung zu Tafel III.

Ermüdungsreihen mit Einzelzuckungen und wechselndem Reizintervall. Sämtliche Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeitmarkierung wurde weggelassen, weil sie sich schon aus den Reizintervallen ergibt, die bei den frequenten Reizungen $^3/_4$″, bei den seltenen (mit Ausnahme des Endes von Fig. 2 *b*) 6″ betrug. Die Zuckungen sind streng isotonisch, die Muskelbelastung berechnete sich auf 80 g. Alle drei Figuren stammen vom indirekt gereizten, blutdurchströmten Gastrocnemius von Esculenten und wurden im Hochsommer (August 1902) aufgenommen. Die Kurven sind auf die Hälfte der Originale verkleinert.

Fig. 1 *a* und *b*. Bruchstücke aus einer Ermüdungsreihe am unvergifteten Tiere. Reizschwelle bei 42 cm R.-A, Reizung mit 25 cm R.-A. Zur Orientierung über die Länge der weggelassenen Stücke sind an der Zuckungsreihe die Anzahl der Reizungen seit Beginn der Reihe angegeben. Mitten im letzten Bruchstück wurde die Reizung 2′ lang fortgesetzt, entsprechend der 1890. bis 2070. Zuckung.

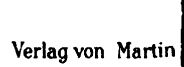
Fig. 2 *a* und *b*. Vollständige Ermüdungsreihe (soweit sie aufgenommen wurde) von einem mit 0,00075 mg Curarin (auf 60 g Frosch) vergifteten Tiere. Schwelle bei 30 cm R.-A., Reizung mit 18 cm R.-A.

Fig. 3. Vollständige Ermüdungsreihe eines mit 0,0018 ccm Nikotin (auf 66 g Frosch) vergifteten Tieres. Schwelle bei 42 cm R.-A., Reizung mit 22 cm R.-A.



II
a
b




Verlag von Martin

Lith. Anst v. Werner & Winter. Frankfurt a M.



Literatur.

1858. M. Schiff, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. I. Muskel- und Nervenphysiologie. Schauenburg, Lahr.

1859. E. Pflüger, Experimentalbeitrag zur Theorie der Hemmungsnerven. Du Bois' Arch. S. 13.

1860. W. Kühne, Über die Wirkung des amerikanischen Pfeilgiftes. Du Bois' Arch. S. 477.

1864. A. Fick, Untersuchung über elektrische Nervenreizung. Vieweg, Braunschweig.

— R. Heidenhain, Mechanische Leistung, Wärmeentwicklung und Stoffumsatz bei der Muskeltätigkeit. Breitkopf & Härtel, Leipzig.

1870. Th. W. Engelmann, Beiträge zur allgem. Muskel- und Nervenphysiologie. Dieses Arch. Bd. 3 S. 247.

1871. Th. W. Engelmann, Beiträge zur allgem. Nerven- und Muskelphysiologie. III. Über die Reizung der Muskeln und Nerven mit diskontinuierlichen elektrischen Strömen. Dieses Arch. Bd. 4 S. 3.

— H. Kronecker, Über die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln. Arbeiten aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig, S. 177 (Sitzungsber. sächs. Ges. d. Wiss. Bd. 23 S. 690).

— W. Wundt, Untersuchungen zur Mechanik der Nerven und Nervenzentren. I.

1874. A. Fick, Über die Wärmeentwicklung bei der Zusammenziehung der Muskeln. Beitr. z. Anat. u. Physiol. Festschrift für C. Ludwig S. 143.

1875. E. Tiegel, Über den Einfluss einiger willkürlich Veränderlichen auf die Zuckungshöhe des untermaximal gereizten Muskels. Arb. a. d. physiol. Anst. zu Leipzig S. 1 (Sitzungsber. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Bd. 27. S. 81).

1877. Rossbach und Harteneck, Muskelversuche an Warmblütern. II. Ermüdung und Erholung des lebenden Muskels. Dieses Arch. Bd. 15 S. 1.

1879. H. Kronecker und St. Hall. Die willkürliche Muskelaktion. Du Bois' Arch. Suppl. S. 10.

— H. Sewall, On the effect of two succeeding stimuli upon muscular contraction. Journ. of Physiol. vol. 2 p. 164.

1880. J. v. Kries, Untersuchungen zur Mechanik des quergestreiften Muskels. Du Bois' Arch. S. 348.

— H. Kronecker (und Gotch), Über die Ermüdung tetanisierter quergestreifter Muskeln. Du Bois' Arch. S. 438.

1881. J. v. Kries und H. Sewall, Über die Summierung untermaximaler Reize in Muskeln und Nerven. Du Bois' Arch. S. 66.

1882. Ch. Bohr, Über den Einfluss tetanisierender Irritamente auf Form und Grösse der Tetanuskurve. Du Bois' Arch. S. 233.

— G. Valentin, Einiges über Ermüdungskurven quergestreifter Muskeln. Dieses Arch. Bd. 29 S. 506.

1883. K. Schönlein, Über das Verhalten der Wärmeentwicklung in Tetanis verschiedener Reizfrequenz. Habilitationsschrift. Halle. (Zit. nach Hermann's Jahresbericht.)

1885. A. Waller, Report on experiments and observations relating to the process of fatigue and recovery. Brit. med. Journ. vol. 2 pag. 135 (und 1886 vol. 2 p. 101).

1886. G. A. Buckmaster, Über eine neue Beziehung zwischen Treppe und Tetanus. Du Bois' Arch. S. 459.

— K. Schönlein, Die Summation der negativen Schwankungen. Du Bois' Arch. S. 251.

— N. Wedensky, Über die Beziehungen zwischen Reizung und Erregung im Tetanus (russisch).

1887. A. Fick, Myographische Versuche am lebenden Menschen. Dieses Arch. Bd. 41 S. 176.

— M. von Frey, Versuche zur Auflösung der tetanischen Muskelkurve. Festschrift für C. Ludwig S. 55. Vogel, Leipzig.

— M. von Frey, Reizungsversuche am unbelasteten Muskel. Du Bois' Arch. S. 195.

1888. M. von Frey, Über zusammengesetzte Muskelzuckungen. Ebenda S. 213.

1889. Höfler, Die abgestufte Reizung des Herzvagus. Du Bois' Arch. S. 295.

— K. Schönlein, Versuche über den zeitlichen Ablauf des Muskelstroms im Tetanus. Dieses Arch. Bd. 45 S. 134.

1890. A. Mosso, Über die Gesetze der Ermüdung. Untersuchungen an Muskeln des Menschen. Du Bois' Arch. S. 89.

— A. Maggiora, Über die Gesetze der Ermüdung. Untersuchungen an Muskeln des Menschen. Zweite Abhandlung. Ebenda S. 191 und Arch. ital. de Biol. t. 13 p. 187.

— B. Wapler, Beiträge zur Kenntnis der tetanischen Erregungsvorgänge am Froschmuskel. Inaug.-Dissert. Stürtz, Würzburg.

1891. N. Wedensky, Dans quelle partie de l'appareil neuro-musculaire se produit l'inhibition? Compt. rend. t. 113 p. 805.

1892. A. Waller, On the „inhibition“ of voluntary and of electrically excited muscular contractions by peripheral excitation. Brain, vol. 15 p. 35.

1893. K. Kaiser, Eine Hemmungserscheinung am Nervmuskelpräparat. Zeitschrift f. Biol. Bd. 28 S. 417.

1894. R. Böhm, Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarins. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 35 S. 16.

— F. Schenk und G. Bradt, Über die Wärmebildung bei summierten Zuckungen. Dieses Arch. Bd. 55 S. 143.

1895. F. Jolly, Über Myasthenia gravis pseudo-paralytica. Berliner klin. Wochenschr. S. 1.

— A. Waller, The quantitative relation between stimulation and negative variation of nerve. Proceed. Physiol. Soc. Journ. of Physiol. vol. 18 p. XXXVIII und Brain, vol. 18 p. 20.

1896. H. Boruttau, Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. Dieses Arch. Bd. 65 S. 1.

1898. C. W. Greene, On the relation between the external stimulus applied to a nerve and the resulting nerve impulse as measured by the action current. Americ. Journ. of Physiol. vol. 1 p. 104.

1899. A. E. Boycott, Note on the muscular response to two stimuli of the sciatic nerve (frog). Journ. of Physiol. vol. 24 p. 144.

— S. Garten, Über das elektromotorische Verhalten von Nerv und Muskel nach Veratrinvergiftung. Dieses Arch. Bd. 77 S. 485.

— F. Gotch und G. J. Burch, The electrical response of nerve to two stimuli. Journ. of Physiol. vol. 24 p. 410.

— A. Waller, Observations on isolated nerve (with particular reference to carbon dioxyde). Philosoph. Transact. vol. 188 B p. 1.

— A. Walther, Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Dieses Arch. Bd. 78 S. 597.

— Werigo, Zur Frage über die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. (Nach Versuchen von stud. Rajmist.) Dieses Arch. Bd. 76 S. 522.

1900. J. Carvallo, Influence de la température sur la fatigue des nerfs moteurs de la grenouille. Compt. rend. t. 130 p. 1212 und Journ. de Physiol. t. 2 p. 549.

— F. Schenck, Kleinere Notizen zur allgemeinen Muskelphysiologie. Dieses Arch. Bd. 79 S. 333.

— F. Schenck, Über den Verlauf der Muskelermüdung bei willkürlicher Erregung und beim isometrischen Kontraktionsakt. Dieses Arch. Bd. 82 S. 384.

— S. C. Sowton, Observations on the electromotive phenomena of non-medullated nerve. Proceed. Roy. Soc. vol. 66 p. 379.

— V. Stern, Studien über den Muskelton bei Reizung verschiedener Anteile des Nervensystems. Dieses Arch. Bd. 82 S. 34.

1901. H. Boruttau, Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung Dieses Arch. Bd. 84 S. 309.

— Fl. Buchanan, The electrical response of muscle in different kinds of persistent contractions. Journ. of Physiol. vol. 27 S. 95.

— G. Dendrinos, Über das Leitungsvermögen des motorischen Froschnerven in der Äthernarkose. Dieses Arch. Bd. 88 S. 98.

— H. E. Hering, Über die gegenseitige Abhängigkeit der Reizbarkeit, der Kontraktilität und des Leitungsvermögens der Herzmuskelfasern und ihre Bedeutung für die Theorie der Herztätigkeit und ihrer Störungen. Dieses Arch. Bd. 86 S. 533.

— J. C. Herrick, The influence of changes in temperature upon nervous conductibility as studied by the galvanometric method. Americ. Journ. of Physiol. vol. 4 p. 301.

— Th. Hough, Ergographic studies in neuro-muscular fagtiue. Americ. Journ. of Physiol. vol. 5 p. 240.

— P. Jensen, Zur Analyse der Muskelkontraktion. Über den Einfluss des Assimilierungsmateriales und der Dissimilierungsprodukte auf die Muskelkurve. Dieses Arch. Bd. 86 S. 47.

1901. Joteyko und Stefanowska, De l'équivalent de la loi de Ritter-Valli dans l'anesthésie des nerfs. Compt. rend. Soc. Biol. t. 53 p. 1111.
— R. Müller, Über den Verlauf der Ermüdungsreihe des quergestreiften Froschmuskels bei Einschaltung von Reizpausen. Zentralbl. f. Physiol Bd. 15 S. 425.
— H. Oppenheim, Die myasthenische Paralyse (Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund). Karger, Berlin.
1902. H. von Baeyer, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 2 S. 169.
— H. von Baeyer, Notizen zur Frage nach der Ermüdung des Nerven. Ebenda S. 180.
— Th. W. Engelmann, Über die bathmotropen Wirkungen der Herznerven. Sein Arch. Supplem. S. 1.
— J. Fajersztajn, Beiträge zur Kenntnis der Myasthenie und der verwandten Symptomenkomplexe. Pietzcker, Tübingen.
— F. Gotch, The submaximal electrical response of nerve to a simple stimulus. Journ. of Physiol. vol. 28 p. 395.
— H. E. Hering, Über die vermeintliche Existenz bathmotroper Herznerven. Dieses Arch. Bd. 92 S. 391.
— H. Rietschel, Über verminderte Leitungsgeschwindigkeit des in „Ringer'scher Lösung" überlebenden Nerven. Dieses Arch. Bd. 92 S. 563.
— A. Tschermak. Über den Einfluss lokaler Belastung auf die Leistungsfähigkeit des Skelettmuskels. Ebenda Bd. 91 S. 217.
— G. Weiss, Les plaques terminales motrices sont-elles indépendantes les unes des autres. Compt. rend. Soc. de Biol. t. 59 p. 236.
1903. F. Fröhlich, Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 3 S. 148.
— S. Garten, Beiträge zur Physiologie der marklosen Nerven. Fischer, Jena.
— A. Noll, Über Erregbarkeit und Leitungsvermögen des motorischen Nerven unter dem Einfluss von Giften und Kälte. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 3 S. 57.
— F. Schenk, Beiträge zur Lehre von der Summation der Zuckungen. I. Dieses Arch. Bd. 96 S. 399.
— H. Steinert, Über Myasthenie und myasthenische Reaktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 78 S. 346.
— W. Trendelenburg, Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. Engelmann's Arch. S. 271.
— A. Uchtomsky, Über den Einfluss der Anämie auf das Nerven-Muskelpräparat. Dieses Arch. Bd. 100 S. 190.
— N. Wedensky, Erregung, Hemmung und Narkose. Dieses Archiv Bd. 100 S. 1.

Nachschrift bei der Korrektur.

In einer soeben in diesem Archiv (S. 124 dieses Bandes) erschienenen Abhandlung erwähnt Wertheim Salomonson unter den Untersuchungen über die „Anfangszuckung“ auch meine Arbeiten. Um allen Missverständnissen vorzubeugen, sei nochmals, wie schon früher (dieses Arch. Bd. 93 S. 192 Anm. 2 und S. 201), darauf hingewiesen, dass die Anfangstetani bei übermaximalen Reizungen mit den „Anfangszuckungen“ von Bernstein u. a. bei eben überschwelligen Reizungen gar nichts zu tun haben. Die Erklärung der „Anfangszuckung“ von Wertheim Salomonson ist auf meine Anfangstetani überdies auch deshalb nicht anwendbar, weil es sich bei meinen Versuchen um Vorgänge handelt, die schon bei ganz niedrigen Reizfrequenzen (40—60 in der Sekunde!) auftreten können, die sich ferner über eine geraume Zeit (event. über Sekunden) erstrecken, während die von Wertheim Salomonson zur Erklärung herangezogenen, verhältnismässig stark gedämpften elektrischen Eigenschwingungen im sekundären Kreise bei Stromschliessung sich eben nur im allerersten Beginn einer hochfrequenten Reizung in einer Verstärkung des Reizwertes der induzierten Ströme merkbar machen können (Wertheim Salomonson S. 129). Weiterhin habe ich meine Anfangstetani auch bei Reizung mit intermittierendem Kettenstrom und Einschaltung einer induktionsfreien Nebenschliessung (Du Bois' Rheochord, mitunter war auch gar keine Nebenschliessung eingeschaltet) zum Nerven erhalten (vergl. Fig. 19 der ersten Abhandlung, dieses Arch. Bd. 93 S. 220, wo auch zu beachten ist, wie die Anfangstetani aus den infolge der Ermüdung immer steiler absinkenden kontinuierlichen Tetanis ganz allmählich entstehen). Der wichtigste Gegengrund ist aber, wie ich ebenfalls schon in der ersten Abhandlung (dieses Arch. Bd. 93 S. 201 ff.) betont habe, vor allen Dingen der, dass ja Abschwächung der Reizung statt des „Anfangstetanus“ einen während der ganzen Reizdauer anhaltenden hohen Tetanus auslöst.

Zu den Ausführungen auf Seite 334 dieser Abhandlung wäre nachträglich noch hinzuzufügen, dass ich schon auf der Kasseler Naturforscherversammlung 1903 (Verhandlungen Teil 2 2. H. S. 420) darauf hingewiesen hatte, dass, wenn meine dort gegebene Erklärung der

Wedensky'schen Beobachtungen richtig war, „durch die letzten Experimente von Wedensky auch eine Ermüdung des narkotisierten markhaltigen Nerven nachgewiesen ist," und dass in einer inzwischen erschienenen Abhandlung von Fröhlich (Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 3 S. 468) die Wedensky'schen Beobachtungen bei Narkose des Nervenstamms ebenfalls auf Ermüdung zurückgeführt werden.

Über die chemische Zusammensetzung einiger Fischarten, warum und wie sie periodisch wechselt.

Von

Dr. **H. Lichtenfelt.**

(Mit 2 Textfiguren.)

Mehr und mehr hat die Erkenntnis an Boden gewonnen, dass der Fischreichtum, besonders der Meere, für die Ernährung der Menschen dienstbarer gemacht werden müsse. Wenn früher nur oder fast nur die Küstenmeere für diesen Zweck ausgebeutet wurden,
in wachsendem Masse dazu
benutzbaren Einrichtungen,
Eis für die Erhaltung der
e sich schnell erweitert.
, wird heute dem Fabrik-
München geboten. Frische
al den animalischen Teil
nen. In diesen Tatsachen
wie sie packender nicht in
gramme vergilbter und ver-
werden kann.
r Hochseefischerei, die Zahl
als und die Menge sie aus-
Zusammenstellung[1]) ein Bild.
ordsee gab es:

Bruttoraumgehalt in cbm	Besatzung
41 132	1716
102 853	3829

am Schlusse des neunzehnten Jahr-

Auf ein Fahrzeug entfiel:

	Bruttoraumgehalt in cbm	Besatzung
1890	92,4	4
1900	184	7

Die Fangergebnisse aber lassen sich in Geld ausdrücken, in je 1000 Mark:

	Nordseemärkte	Ostseemärkte	Zusammen
1890	3 229	4895	8 124
1900	11 691	6911	18 602

Es brachten Werte in der Nordsee:

	1 cbm Raum	1 Mann Besatzung[1])
1890	78,5 M.	1881 M.
1900	113,7 „	3054 „

Bei dieser ohne weiteres klaren Bedeutung des in Material angelegten Kapitals, bei der immerhin nicht unbeträchtlichen Zahl der Beschäftigten, bei dem Geldwert, den die Fangergebnisse darstellen, ist es nur zu begreiflich, dass das Bestreben der Ergründung des im gefangenen und verkauften Fisch erhaltenen Nährwertes wächst.

Diese Bestrebungen sind ja alt. Die Schwierigkeiten aber, die die Nahrungsmittelanalyse überhaupt bietet, haben leider mit der Zeit nicht abgenommen. Erleichtert ist die Ausführung, erschwert aber noch mehr die Erkenntnis der Wahrheit. Gewachsen ist nur die Erkenntnis, dass unsere Angaben über den Gehalt auch der Fische an Nährstoffen nur Näherungswerte bilden, vielleicht immer nur bilden können. Das aber liegt in der Natur der Dinge. Es rührt einmal von dem zu untersuchenden Material, sodann aber von der Unzuverlässigkeit unserer Methoden her.

Die Methoden aber können schon darum nur Näherungswerte bieten, weil die Fettextraktion, ein bei fettreichem Material sehr

1) Leider scheinen die einschlägigen Zahlen für Italien sehr ungenau. Nach dem Ann. statistico 1898, p. 441 soll das Ergebnis der Fischerei an Fischen, Mollusken und Crustaceen gezeitigt durch 22736 Barken und 95882 Fischer nur einen jährlichen Wert von jetzt 14001073 L. haben. Dies ergäbe pro Barke 616 L., pro Mann 147 L. jährlich!

wichtiges Moment, bisher noch nie wirklich dauernd als richtig angesehene Resultate hat gewinnen lassen[1]).

Die für uns in der Ernährung vielleicht wichtigsten Körper, die Eiweisskörper aber, verschwinden in der Mehrzahl der Analysen in dem vielseitigen und daher fast wesenlosen Begriff der N-haltigen.

Diese Verhältnisse machen fast mutlos, die Ergebnisse der Untersuchungen über den Nährstoffgehalt um weitere zu vermehren, dem Sandberge, zusammengetragen in mühevoller Arbeit vergangener und jetziger Generationen von Forschern, ein neues Korn hinzuzufügen.

Zu jeder Zeit aber hat das Können dem Kennen und Erkennen nachgestanden. Selten sind beide Eigenschaften in einem Begnadeten vereinigt, den dann der Ruhmestitel des Genius krönt. Das Erkennen der Schwierigkeiten, die zu überwinden sind, muss den meisten genügen, so auch uns.

Um eine Würdigung der Schwierigkeiten zu ermöglichen, die wie jeder Analyse von Nahrungsmitteln so auch der von Fischen entgegenstehen, betrachten wir am besten die Resultate früherer Forschung in ihren Hauptvertretern.

So weit ersichtlich, war Almén[2]) der erste, der die uns hier beschäftigende Frage ergiebig anschnitt.

In der uns vorliegenden Originalarbeit[2]) sagt er: „dass es nicht Zweck der Untersuchungen gewesen ist, die verschiedenen Eiweisskörper zu studieren, und inwiefern diese von den entsprechenden Stoffen in dem Fleische der Säugetiere abweichen, sondern dass es nur seine Absicht war, die Menge der verschiedenen Nahrungsstoffe anzugeben, die im Fleisch der Fische enthalten ist“.

Hiernach bestimmte er Wasser, Trockensubstanz, Salze, in Wasser lösliches Albumin, leimgebende Stoffe oder Bindegewebe, Extraktionsstoffe.

Die von ihm erhaltenen Resultate in bezug auf frische Fische ordnen wir nach dem gefundenen N-Gehalt.

---

1) Z. B. Finkler und Lichtenfelt, das Eiweiss in Hygiene und Wirtschaft der Ernährung S. 27.

2) Aug. Almén, Analyse des Fleisches einiger Fische S. 2. Mitgeteilt der Kgl. Ges. der Wiss. zu Upsala am 7. April 1877. Upsala 1877. Gedruckt bei E. Berting.

	Wasser	N	lösl. Albumin	unlösliches Proteïn	Leim	Extraktionsstoffe	Fett	Salze
Scomber scombrus (Makrele)	64,43	3,225	1,74	11,84	1,01	1,87	16,41	1,70
			14,58					
Pleuronectes platessa (Scholle)	77,39	3,198	17,2	12,31	3,17	2,15	1,80	1,46
			14,03					
Salmo salar (Lachs). .	70,33	3,103	3,39	11,02	1,50	2,15	10,12	1,49
			14,41					
Clupea harengus v. membra. (Strömling) . .	73,25	3,013	2,64	11,76	2,53	2,30	5,87	1,65
			14,40					
Perca fluviat. (Barsch) .	80,06	2,898	3,61	9,01	3,74	1,76	0,44	1,38
			12,62					
Gadus callarias (Dorsch)	82,98	2,674	1,78	9,33	2,69	1 58	0,20	1,44
			11,11					
Esox lucius (Hecht) . .	83,89	2,370	2,52	7,64	2,82	1,85	0,15	1,13
			10,17					
Muraena anguilla (Aal)	52,78	2,105	1,47	8,14	2,04	1,78	32,88	0,92
			9,60					

Während nun die Bestimmung des Stickstoffes wegen Anwendung der damals üblichen Methode, Bestimmung durch Verbrennung mit Natronkalk, als ungenau angesehen werden muss, sind die auf direkten Darstellungen und Wägungen beruhenden Bestimmungen von löslichem Albumin, unlöslichen Proteïnstoffen und Leim zuverlässiger.

In bezug auf Pleuronectes platessa ist bemerkenswert, dass Sempolowski[1]) unter den von ihm untersuchten Arten auch diese berücksichtigte. Er fand:

Wasser	N	Fett	Asche
79,12	2,73	1,39	3,58

Während also der Wassergehalt gegenüber der oben ersichtlichen Angabe Almén's wenig verändert erscheint, Differenz hier + 1,73 %, der Fettgehalt auch keine zu grosse Schwankung erkennen lässt, hier — 0,41 %, ist die Differenz sehr gross im Salz- bezw. Aschegehalt, ebenso im N-Gehalt, hier — 1,468 %.

Eine sehr ausgedehnte Untersuchung über den Nährwert

1) Landwirtschaftliche Versuchsstation Bd. 36 S. 61.

amerikanischer Fische verdanken wir Atwater[1]). Leider sind auch hier noch die Stickstoffbestimmungen nach der Natronkalkmethode erfolgt. Aus seinen Angaben setzen wir die folgenden hierher:

	Wasser	Fett	Asche	N
Salmo salar (Durchschn.) .	63,61	13,38	1,41	3,59
Esox lucius	79,79	0,58	1,03	2,99
Scomber scombrus	73,37	7,09	1,28	2,99

Man sieht, vergleicht man diese Angaben mit denen Almén's, dass beträchtliche Unterschiede in bezug auf die Menge der in Frage kommenden Stoffe durchaus bestehen. Die zu den Knochenfischen und zur Unterordnung der Anakanthinen gehörigen Gadiden kann man durch Atwater besonders verfolgen.

	Wasser	Fett	Asche	N	Eiweissartige durch Differenz gefunden
Gadus aeglefinus . .	81,69	0,25	1,23	2,75	16,83
„ morrhua . . .	81,64	0,36	1,23	2,54	15,77
„ tomcod . . .	81,55	0,38	0,99	2,76	17,08
„ vireus	76,02	0,78	1,55	3,46	21,65

Die drei zuerst aufgeführten Arten bleiben sich in jeder Beziehung gleich. Es fällt nur Gadus vireus aus dieser Reihe heraus. Hier wird der verminderte Wassergehalt ausgeglichen durch höheren Gehalt an Eiweiss bezw. Nh-Substanz. Wenn man die Einzeluntersuchungen, die zu diesen Durchschnitten bei Gadus beitragen, betrachtet, zeigen sich keine auffallenden Unterschiede für die betreffenden Individuen. Durch Weigelt[2]) sind wir imstande, für die verbreitetsten der Seetiere Analysenbefunde mitzuteilen. Da hier die Stickstoffbestimmung schon nach Kjeldahl ausgeführt wurde, gewinnen seine Zahlen ein besonderes Interesse.

Von den von ihm aufgeführten Fischen geben wir an:

1) The chemical constitution and nutritive values of Food-Fishes. Washington 1891.

2) Die Abfälle der Seefischerei. Berlin 1891.

	Wassers	Fett	Asche	N	Eiweiss-artige durch Differenz [1])
Gadus aeglefinus (ganze Tiere, Schellfisch, Durchschnitt)	78,60	2,02	2,79	2,63	16,59
Gadus morrhua (Kabeljau, Fleisch)	80,61	0,37	1,57	3,00	16,45
Gadus merlangus (Wittling, ganze Tiere, Durchschnitt)	83,5 (80,6-86,4)	1,42 (1,34-1,49)	2,74 (2,13-3,24)	2,13 (1,70-2,55)	12,38 (10,12-14,64)
Merlucius vulgaris (ganzes Tier, Durchschnitt)	81,72 (77,95-85,49)	2,80 (1,34-4,22)	2,56 (2,18-2,93)	2,24 (1,89-2,58)	12,92 —
Pleuronectes platessa (ganze Tiere)	79,12	1,39	3,58	2,73	15,28
Pleuronectes limanda (ganze Tiere)	78,32	1,75	3,45	2,79	—
Clupea harengus (ganze Tiere)	76,41	5,69	3,62	2,29	—
Clupea sprattus (ganze Tiere)	74,82	9,65	2,37	2,48	—

Auch dieser Beobachter beklagt die mangelnde Übereinstimmung der analytischen Daten bei artlich gleichem Material. Der Ausschlag ist in obiger Zusammenstellung, wie weiterhin, durch die eingeklammerten Zahlen kenntlich gemacht.

Da die vorstehenden Weigelt'schen Untersuchungen die ganzen Tiere betrafen, ausgenommen Gadus morrhua, so ist ein Vergleich mit den angeführten Arbeiten Atwater's, in denen die Zahlen sich nur auf Fleisch beziehen, kaum angängig. Immerhin lassen sie die Verschiedenheit der Zusammensetzung erkennen.

In einer weiteren Arbeit Weigelt's[2]) finden sich für das Fleisch frischer Seefische folgende Zahlen:

	In 1000 g Marktware sind enthalten:				
	Mittl. Gewicht d. untersuchten Fische in g	Fleisch g	Trockensubstanz g	Fett g	Eiweiss (Proteïn) g
Scholle (ausgenommen)	645	476,9	104,1	—	—
Kabeljau „	1500	447,1	98,4	1,2	93,2
Schellfisch „	825	402,9	90,9	1,5	84,6
Hering (grün)	85	530,3	108,9	9,8	93,6

1) Von uns berechnet.

2) Allgem. Fischerei-Zeitung S. 137. 10. April 1896.

Wir können uns hieraus ein Bild der chemischen Zusammensetzung machen und berechnen für Fleisch:

	Wasser %	Trockensubstanz %	Fett %	Eiweiss (Proteïn) %	N [1]) %	Rest %
Scholle	78,17	21,83	—	—	—	—
Kabeljau	77,91	22,09	0,7	20,85	3,336	0,54
Schellfisch . . .	77,44	22,56	0,37	21,00	3,355	1,19
Hering	79,64	20,36	1.85	17,65	2,824	0,86

Eine sehr ausgedehnte Reihe von Analysen, die sich auf 75 Arten bezieht, von denen zu drei verschiedenen Zeiten je ein Individuum zur Untersuchung kam, veröffentlichte Ugo Milone[2]).

Aus diesem der Menge nach ansehnlichen Material seien hier wiedergegeben eine Auswahl, die wir im Hinblick auf unsere später mitzuteilenden eigenen Beobachtungen treffen:

	Wasser	Fett	Asche	Rest [3]) N
Box salpa (Juni—Juli)	76,57 (75,82-77,88)	0,78 (0,46-1,09)	1,23 (1,14-1,28)	3,15 (2,94-3,30)
Box boops (März—Juni)	74,72 (73,04-76,38)	1,27 (0,58-2,55)	1,42 (1,35-1,50)	3,41 (3,18-3,75)
Clupea alosa (Juli—August) . .	78,71 (78,43-78,88)	1,34 (1,25-1,42)	1,02 (0,93-1,12)	2,76 (2,74-2,78)
Clupea aurita [3]) (Mai—Juni) . .	67,86 (60,45-73,21)	2,41 (0,5-4,97)	1,91 (1,52-2,37)	5,22 (4,35-6,41)
Clupea pilchardus (März—Juni).	72,06 (67,89-76,83)	4,27 (1,13-7,29)	2,00 (1,62-2,23)	2,35 (1,74-2,76)
Dentex vulgaris (Juni)	76,57 (76,11-76,90)	0,99 (0,48-1,21)	1,40 (1,37-1,42)	3,10 (3,09-3,11)
Engraulis encrasicholus (Febr.—Juni).	74,81 (72,73-78,24)	1,74 (1,16-3,46)	2,40 (2,14-2,57)	3,14 (2,77-3,42)
Pelamys sarda (Juni—August). .	64,53 (64-64,70)	9,25 (8,69-10,16)	1,27 (1,23-1,32)	4,19 (4,12-4,23)
Scorpaena poreus (Juli)	78,63 (78,31-78,94)	0,45 (0,30-0,69)	1,17 (1,17-1,19)	3,12 (2,98-3,28)
Scorpaena scropha (Juni—Juli) .	79,54 (78,82-80,85)	0,85 (0,15-2,13)	1,03 (0,95-1,11)	3,30 (2,82-3,76)
Xiphas gladius (April—August).	76,07 (75,02-76,88)	3,58 (2,52-5,33)	1,55 (1,46-1,61)	2,88 (2,78-3,08)

1) Unter der Annahme, dass Proteïn = N × 6,25 sei, gefunden durch Division mit diesem Faktor.

2) Composizione, valore nutritivo ed assimabilità della carne muscolare dei pesci. Bolletino della Società di Naturalisti di Napoli, Ser. I vol. 10 p. 311 ff. 1896.

3) Von uns berechnet. Verfasser hat den N-gehalt mit 6,25 multipliziert.

Hier sind die Unterschiede für die Individuen gleicher Art, Clupea aurita, Clupea pilchardus z. B., recht erheblich.

Stellt man jedoch die Untersuchungen Milone's so zusammen, dass sie geordnet werden nach Monaten, so findet man:

	durchschnittliches Gehalt	
	Trockensubstanz %	Wasser %
Februar	21,0	79,0
März	25,0	75,0
April	25,3	74,7
Mai	24,0	76,0
Juni	24,0	76,0
Juli	23,5	76,5

Es fragt sich, welche Umstände sind für diese Erscheinung massgebend. Eintritt der Geschlechtsreife, Vorgang der Vermehrung könnten als Grund gelten.

Über deren zeitlichen Eintritt bei den Fischarten können wir uns bei Lo Bianco[1]) unterrichten. Stellt man seine Angaben tabellarisch zusammen, so ergibt die Beobachtung hierüber:

Art	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
	Gefundene geschlechtsreife Exemplare.											
Apogon rex mullorum	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Arnoglossus div. sp.	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Atherina Boyeri	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Atherina sp.	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Balistes capriscus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Belone acus	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blennius gattorugine	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blennius ocellaris	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blennius sanguinolentus	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blennius trigloides	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blennius div. spec.	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Box vulgaris	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Callionymus festivus	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Centriscus scolopax	—	1?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Centropristis hepatus	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Citharus linguatula	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Clupea pilchardus	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Conger myrus	—	—	—	—	—	1	1	1	1	—	—	—

1) Lo Bianco, Notizie biologiche siguardanti specialmente il periodo di maturità cessuale degli animali del golfo di Napoli. Mitt. d. zool. St. z. Neapel Bd. 8 Heft 3.

Art	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
Conger vulgaris	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Coris Giofredi	—	—	—	1	1	1	1	—	—	—	—	—
Coris julis	—	—	—	1	1	1	1	—	—	—	—	—
Corvina nigra	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—
Coryphaena pelagica	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
Crenilabrus griseus	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Crenilabrus mediterraneus	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Crenilabrus ocellatus	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Crenilabrus pavo	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Crenilabrus rostratus	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Cristiceps argentatus	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Engraulis encrasicholus	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Exocoetus volitans	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Fierasfer acus	—	1 selten	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—
Gadiculus argenteus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Gadus minutus	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Gobius capito	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Gobius paganellus	—	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Gobius quadrimaculatus	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Heliastes chromis	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Hippocampus brevirostris	1 !	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hippocampus guttulatus	—	—	—	—	1	1	1	1	—	—	—	—
Julis turcica	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Labrax lupus	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Labrus festivus	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Labrus turdus	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Latrunculus pellucidus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Lepadogaster bimaculatus	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Lepidopus candatus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—
Lepidotrigla aspera	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Lophius budegassa	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Lophius piscatorius	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Merlucius vulgaris	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Motella tricirrata	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Mugil capito	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Mullus surmuletus	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Muraena helena	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Naucrates ductor	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Nerophis maculata	—	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Novacula cultrata	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Oblata melanura	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Ophidium barbatum	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Pagellus erythrinus	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Pagellus mormyrus	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Phycis sp.	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rhomboidichthys podas	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Rhombus laevis	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sargus annularis	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Sargus Rondeletii	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Saurus lacerta	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Scomberesox Rondeletii	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Scirpelus	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Scorpaena porcus	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—
Scorpaena scropha	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—

Art	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
Serranus cabrilla	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—
Serranus scriba	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—
Siphonostomus Rondeletii . .	—	—	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Smaris alcedo	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Solea sp.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sphyraena vulgaris	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Syngnathus acus	1	1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—
Syngnathus pelagicus	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Syngnathus phlegon	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Trachinus radiatus	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Trigla corax	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Uranoscopus scaber	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Zeus faber	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—

Ein Blick auf diese Zusammenstellung genügt, um zu zeigen, dass die Laichzeit hauptsächlich in die Zeit von März bis inkl. Juni fällt. Und zwar finden sich verzeichnet:

Januar	8 Beob.	Juli	8 Beob.
Februar	13 „	August	9 „
März	21 „	September . . .	3 „
April	26 „	Oktober	5 „
Mai	33 „	November . . .	4 „
Juni	27 „	Dezember . . .	6 „

Diese Tatsachen, zusammengehalten mit den von mir für diesen Zweck zusammengestellten Ergebnissen Milone's, lassen dann sicher schliessen, dass gegen die Zeit der Geschlechtsreife die festen Bestandteile in den Muskeln der Fische des Mittelmeeres vermehrt sind, dass vor und nach ihr ein höherer Wassergehalt im Muskel sich annehmen lässt.

So interessant es nun wäre, zu erfahren, welcher oder welche der festen Bestandteile des Muskels unserer Fische jeweilig Veränderungen erleiden, so vermögen wir bisher darüber keine allgemein gültige Aufklärung zu geben. In anderen Gegenden und in Bezug auf Salmo liegen hierfür Beobachtungen vor.

Bei Atwater[1]) finden sich Zahlen für Salmo salar und Spent salmo salar.

1) l. c.

	Wasser	Trocken-substanz	Fette	Asche	Nh durch Differenz
Salmo salar.	65,76	34,24	12,09	1,38	20,77
Spent salmo salar	76,74	23,26	3,60	1,14	18,52
Differenz	+ 10,98	— 10,98	— 8,49	— 0,24	— 2,25

Das in dieser Differenz niedergelegte Ergebnis der bedeutenden Fett- und relativ geringen Eiweissabnahme findet für die gleiche Art Bestätigung durch D. Noël Paton und seine Mitarbeiter[1]). Hier betrug das Verhältnis der Arbeitsleistung aus Eiweiss zu der von Fett für weibliche Tiere 1 : 4,2 bezw. 4,9, für männliche Tiere 1 : 11,6. Für die Atwater'schen Angaben ergäbe sich ein Verhältnis im Kal.-Verl. Eiweiss : Fett = 1 : 7,4, würde also nahezu im Mittel stehen.

Nach dem Vorgetragenen ergibt sich zweierlei. Die analytischen Ergebnisse in bezug auf Fischmuskeln werden auch wechseln je nach der Jahreszeit, in der die Untersuchungen erfolgen. Die Untersuchungen selbst aber werden durch den hohen Fettgehalt sowohl für die Bestimmung an Fett, als auch für die von Glykogen, sowie durch schwierige Oxydation auch für die von Stickstoff erschwert. Sodann aber muss die Bestimmung der stickstoffhaltigen Substanz durch Differenz oder durch Multiplikation des gefundenen N mit 6,25 zu einem unübersichtlichen Resultat führen.

Es liesse sich nun denken, dass einige Klarheit in oben erwähnte Verschiedenheiten dadurch zu bringen sei, dass man die Ergebnisse der Untersuchungen von Atwater, Balland[2]) und Milone ordnete nach dem zoologischen System. So zwar:

1) Report of the Fishery board for Scotland. 1898.

2) Comptes rendus t. 126 p. 1728 ff. 1898.

Teleostier (Physostomen).

	Quelle	Wasser	Trocken-substanz	N	Fett	Asche	Rest	Faktor Rest N
Familie Cyprinidae.								
Cyprinus Carpio, Karpfen,	Atwater	78,43	21,57	3,500	1,26	1,24	19,07	—
Carpe, Carp	Balland	78,9	21,1	2,513	4,77	0,54	15,79	—
Tinca vulgaris, Schleie, Tanche,	Milone	78,92	21,08	2,42	1,65	1,37	18,06	—
Tinca, Tench.	Balland	80,00	20,00	2,795	0,39	1,66	17,95	—
Abramis branca, Brassen, Brême, Bream	Balland	78,70	21,30	2,589	4,09	1,02	16,19	—
Durchschnitt		78,99	21,01	2,763	2,43	1,16	17,42	6,304
Familie Esocidae.								
Esox lucius, Hecht, Brochet,	Atwater	80,48	19,52	3,257	0,41	1,16	17,95	—
Pike.	Balland	79,50	20,50	3,936	0,66	1,08	18,76	—
Esox reticulatus, „Pickerel“ .	Atwater	79,68	20,32	3,000	0,50	1,18	18,64	—
Esox nobilior, „Muskellunge“	Atwater	76,26	23,74	3,224	2,54	1,57	19,63	—
Durchschnitt		78,98	21,02	3,139	1,03	1,25	18,74	5,97
Familie Salmonidae.								
Salmo salar, Salm, Lachs,	Atwater	65,76	34,24	3,281	12,09	1,38	20,77	—
Saumon, Salmon	Balland	61,40	38,60	2,792	20,00	0,87	17,73	—
Trutta fario, Lachsforelle, Truite	Atwater	75,35	24,65	?	2,49	1,33	20,83	—
saumonée, Salmon trout . .	Balland	80,50	19,50	2,803	0,74	0,80	17,96	—
Osmerus eperlanus, Spiering,	Atwater	78,38	21,62	?	3,08	1,57	16,97	—
Stint, Eperlans, Smelt. . .	Balland	81,50	18 50	2,515	1,00	1,02	16,48	—
Durchschnitt		73,81	26,19	2,848	6,57	1,16	18,46	6,48
Familie Clupeidae.								
Clupea harengus, Hering,	Atwater	72,10	27,90	2,840	8,02	1,69	18,19	—
Hareng, Herring	Balland	76,00	24,00	2,757	8,80	1,51	17,69	—
Alosa vulgaris, Maifisch, Alose,	Balland	63,90	36,10	3,500	12,85	1,26	21,99	—
Shadfisch, Alosa	Milone	78,71	21,29	2,760	9,34	1,02	18·93	—
	Atwater	70,62	29,28	3,008	9,48	1,35	18,55	—
Durchschnitt		72,26	27,74	2,973	7,30	1,34	19,07	6,412
Familie Apodes.								
Anguilla vulgaris, Aal, . . .	Atwater	64,51	35,49	2,507	18,74	0,93	15,82	—
Anguille, Eel, Süsswasseraal .	Balland	59,80	40,20	2,090	25,69	0,76	13,75	—
Durchschnitt		62,16	37,84	2,299	22,22	0,84	14,78	6,43
Meeral.	Balland	75,80	24,20	2,715	5,27	0,87	18,06	6,46

Anakanthius (Physoklisti.)

	Quelle	Wasser	Trocken-substanz	N	Fett	Asche	Rest	Faktor Rest N
Familie Sparidae.								
Chrysophys aurata, Seebrasse,	Balland	81,80	19,20	2,2304	0,39	0,97	16,84	—
Dorade, Dorata.	Milone	75,08	24,92	3,32	2,32	1,29	21,31	—
Durchschnitt		78,44	21,56	2,775	1,35	1,13	19,08	6,88
Familie Pleuronectidae.								
Pleuronectes platessa, Scholle,	Atwater	77,39	22,61	3,200	1,80	1,46	19,35	—
Sole, Plaice	Balland	79,20	20,80	2,762	0,81	1,62	18,37	—
Pleuronectes limanda, Klische,	Atwater	79,41	20,59	2,900	2,06	1,94	16,59	—
Limande, Dab	Balland	85,80	14,20	1,928	0,38	0,97	12,85	—
Durchschnitt		80,40	19,60	2,698	1,26	1,50	16,84	6,24

Acanthopteri.

	Quelle	Wasser	Trocken-substanz	N	Fett	Asche	Rest	Faktor Rest N
Familie Percidae.								
Perca fluviatilis, Barsch, Pesche,	Atwater	79,52	20,48	2,965	0,70	1,29	18,49	—
Jellow perch	Balland	82,60	17,40	2,390	0,98	0,97	15,54	—
Durchschnitt		81,06	18,94	2,678	0,84	1,13	17,02	6,303
Familie Scomberidae.								
Scomber scombrus, Makrele,	Atwater	71,62	28,38	3,112	8,21	1,40	18,77	—
Maquereau, Mackerel, Sgom-	Balland	67,60	32,40	2,507	15,04	1,41	15,95	—
bro	Milone	72,23	27,77	3,850	1,71	1,37	24,69	—
Thynnus vulgaris, Thunfisch, Tonno	Milone	65,65	34,55	4,270	1,81	1,56	31,18	—
Durchschnitt		69,23	30,77	3,435	6,69	1,43	22,65	6,59

Wir stellen die Resultate besserer Übersicht wegen zusammen:

	Wasser	Trocken-substanz	N	Fett	Asche	Rest	Rest N
Cyprinidae	78,99	21,01	2,763	2,43	1,16	17,42	6,30
Esocidae	78,98	21,02	3,139	1,03	1,25	18,74	5,97
Salmonidae	73,81	26,19	2,848	6,57	1,16	18,46	6,48
Clupeidae	72,26	27,74	2,973	7,30	1,37	19,07	6,41
Apodes	61,16	37,84	2,299	22,22	0,84	14,78	6,43
Apodes, Meeraal	75,80	24,20	2,715	5,27	0,87	18,06	6,65
Sparidae	78,44	21,56	2,775	1,35	1,13	19,08	6,88
Pleuronectidae	80,40	19,60	2,698	1,26	1,50	16,84	6,24
Percidae	81,06	18,94	2,678	0,84	1,13	17,02	6,30
Scomberidae	69,23	30,77	3,435	6,69	1,43	22,65	6,59
Durchschnitt	75,11	24,89	2,832	5,50	1,18	18,21	6,43

Unter der Norm in bezug auf Wassergehalt liegen:

	Wasser	Trocken-substanz	N	Fett	Asche	Rest	Rest N
Apodes, Flussaal	62,16	37,84	2,299	22,22	0,84	14,78	6,43
Scomberidae	69,23	30,77	3,435	6,69	1,43	22,65	6,59
Clupeidae	72,26	27,74	2,973	7,30	1,37	19,07	6,41
Salmonidae	73,81	26,19	2,848	6,57	1,16	18,46	6,48
Durchschnitt	69,36	30,64	2,889	10,70	1,20	18,74	6,48

Über der Norm liegen in vorliegender Richtung:

	Wasser	Trocken-substanz	N	Fett	Asche	Rest	Rest N
Apodes, Meeraal,	75,80	24,20	2,715	5,17	0,87	18,06	6,65
Cyprinidae	78,99	21,01	2,763	2,43	1,16	17,42	6,30
Esocidae	78,98	21,02	3,139	1,03	1,25	18,74	5,97
Sparidae	78,44	21,56	2,775	1,35	1,13	19,08	6,88
Pleuronectidae	80,40	19,60	2,698	1,26	1,50	16,84	6,24
Percidae	81,06	18,94	2,678	0,84	1,13	17,02	6,30
Durchschnitt	78,95	21,05	2,795	2,03	1,17	17,85	6,38

Es ist also ganz sicher, wie schon Balland bemerkt, dass der verminderte Wassergehalt ausgeglichen wird oder beruht auf erhöhtem Fettgehalt, es ist dies nahezu rechnerisch verfolgbar (30,64—10,70 = 19,84 : 21,05). Es ist ausserdem auffallend, dass trotz erhöhten Stickstoffgehaltes (2,889 : 2,795) bei den fettreichen Fischen der Faktor höher ist wie bei den fettarmen. Die fettreichen Tiere haben also einen Bestandteil (oder mehrere) oder mehr von einem Bestandteile, der keinen oder wenig Stickstoff enthält. Es steht nach unserer Kenntnis über die Möglichkeit der Fettextraktion zu vermuten, dass in dem Rest ein gewisser durch die üblicheren Methoden der Fettextraktion nicht entfernbarer Teil an Fett sich befindet. Praktisch ist der Gehalt an stickstoffhaltiger Substanz für beide Abteilungen der gleiche.

Rechnet man nun den durchnittlichen Stickstoffgehalt auf Eiweiss um durch Multiplikation mit 6,25, so erhält man für die fettreichen Fische 18,06 % Eiweiss; es verbliebe ein Rest von 0,68 %; für die fettarmen Fische wäre Eiweiss = 17,45 %, der Rest betrüge 0,4 %.

Nun ist aber der Faktor 6,25 überhaupt zu hoch. Teilt man die Fische der Untersuchung Alméns je nach dem gefundenen Wassergehalt in die beiden Gruppen: solche unter 75 % Wasser und solche mit mehr als 75 % Wasser, so erhält man:

	Wasser	Trocken-substanz	N	Albunin löslich	Albunin unlöslich	Leimgeb. Substanz	Extrakt	Fett	Asche
Fettreiche Fische									
Angugilla vulgaris . . .	52,78	47,22	2,105	1,46	8,14	2,04	1,78	32,88	0,92
Scomber scombrus. . .	64,43	35,57	3,225	2,74	11,84	1,01	1,87	16,41	1,70
Salmo salar	70,33	29.67	3,103	3,39	11,02	1,50	2,15	10,12	1,49
Clnpea harengus . . .	73,25	26,75	3,013	2,64	11,76	2,53	2,30	5,87	1,65
Durchschnitt	65,2	34,8	2,856	2,6	10,4	1,8	2,2	16,4	1,4
				13					
Fettarme Fische									
Pleuronectes platessa .	77,39	22,61	3,198	1,72	12,31	3,17	2.15	1,80	1,46
Pesca fluviatilis	80,06	19,94	2,898	3,61	9,01	3,74	1,76	0,44	1,38
Gadus calearias	82,98	17,02	2,674	1,78	9,33	2,69	1,58	0,20	1,44
Esox lucius.	83,89	16,11	2,370	2,52	7,64	2,82	1,85	0,15	1,13
Durchschnitt	81,08	18,92	2,785	2,40	9,57	3,1	1,80	0,7	1,35
				11,97					

Nach dieser Zusammenstellung wäre
für fettreiche Fische Wasser + Fett + Asche = 83, der Rest = 17
„ fettarme „ „ „ „ = 83,13 „ „ = 16,87
der N-Gehalt für den Rest betrüge hier 16,8 % bei fettreichen Fischen, 16,5 % für fettarme Fische, im Durchschnitt wäre also der Faktor 6,006. Es erhebt sich die Frage, wieviel von dem Gesamt-N. in den verschiedenen Formen eiweisslöslich, eiweissunlöslich, leimgebende Gewebe und vielleicht Extrakt bestimmbar ist. Leider fehlt uns bisher die Möglichkeit, diese Frage genau zu beantworten. Nach Gautier[1]) ist für die Zusammensetzung des Muskels der Kaltblüter möglich anzunehmen.

Wasser %	Organische Substanz %	Asche %
79,0—80,5	18—20	1,2

In der organischen Substanz sind Prozent des frischen Muskels:

Myosin	Stroma	Lösliche Eiweisse	Fett	Gelatinöse Körper	Kreatin	Taurin	Glykogen
2,9—8,7	7,0—12,1	1,9	1	2,5	0,25	0,1	0,35
Sa. min. 11,8, max. 22,7 Mittel 17,25							

1) Leçons de Chimie Biologique p. 174. Paris, 1897.

Für Fische scheinen, vergleicht man die Almén'schen Ergebnisse in bezug auf den Gehalt an Eiweiss mit der Angabe Gautier's, mehr die Mittelzahlen Geltung zu besitzen. Tritt bei ihnen ein Gehalt an Kreatin und Taurin in obiger Höhe auf, so würden darin für 100 g Muskel 0,10 N festgelegt, = 3,55 % des Gesamt-N-Gehaltes. Kürzen wir in dieser Höhe den von Almén gefundenen N-Gehalt, so verbleibt für den Rest bei fettreichen Fischen 2,756 N, bei fettarmen Fischen 2,685 N.

Nehmen wir ausserdem, wie üblich, die leimgebende Substanz zu 18 % N an, so verbleibt für Eiweiss bei den fettreichen Fischen 2,432 N, für die fettarmen Fische 2127 N. Multiplizieren wir nunmehr mit dem für Eiweiss üblichen Faktor 6,25, so erhalten wir als Eiweiss für fettreiche Fische 15,19 %, für fettarme Fische 13,37 %.

Nach der benutzten Literatur und der grossen Zahl von herangezogenen Analysen ist es also möglich, z. B. für Nährwertberechnungen, anzunehmen, dass der Fischmuskel besteht in Procenten:

	Wasser	N	Eiweiss	Leim	Extrakt	Fett	Asche
bei fettreichen Arten .	69,4	2,9	15,2	1,8	1,2	10	1,4
bei fettarmen Arten . .	79	2,8	13,4	3,1	1,8	1,3	1,4

Zweierlei aber scheint ferner aus vorstehenden Erwägungen mit ziemlicher Deutlichkeit hervorzutreten:

Fettarme Fische sind auch eiweissärmere und leimreichere Fische gegenüber fettreichen.

Das Eiweiss der Fische scheint aber überhaupt prozentisch reicher an Stickstoff zu sein, als das der Warmblüter, es scheint sich in dieser Beziehung mehr dem Leim zu nähern.

Aber nicht allein die Laichzeit wird die Zusammensetzung des Fischmuskels ändern.

Der Wechsel in der Zusammensetzung von Fischen unter dem Einflusse von Hunger und dem des Ablaufes der Laichzeit ist zuerst als solcher ergründet und erkannt worden von Miescher[1]). In seiner Arbeit: „Über das Leben des Rheinlachses im Süsswasser", hat er

1) Über das Leben des Rheinlachses im Süsswasser. Archiv f. Anat. u. Phys., anatom. Abt. 1881 S. 193 ff. und Miescher, Histochemische, physiologische Arbeiten S. 193.

gleich His[1]) und Barfurth[2]) erwiesen, wie die den Rhein zum Zweck des Laichens aufsuchenden Lachse so gut wie keine Nahrung aufnehmen. Den Aufenthalt im Rhein gibt Miescher zu 4—15 Monaten an. „Während dieser ganzen Zeit", sagt Miescher ausdrücklich, „nimmt der Lachs keine Nahrung zu sich." Die Stoffquelle für die Ernährung wie für die Geschlechtsreifung ist der Seitenrumpfmuskel. In ihm nimmt das Eiweiss ab, und zwar bei weiblichen Tieren (S. 138), von 17,5 % ursprünglich auf 13,2 %, bei männlichen Tieren (S. 147), von 17,9—19 % zu 13—14,3 %. In höherem Grade noch nimmt das Fett ab.

Neben dem Einfluss des Hungerns oder unter dem Einfluss des Hungers vollzieht sich also hier eine grossartige Stoffänderung, ein langandauernder Stoffverbrauch.

Es fragt sich, ob bei anderen Fischarten Ähnliches beobachtbar ist. Unsere oben gebrachten Zusammenstellungen machen es wahrscheinlich. Die Ergebnisse unserer Beobachtungen schildern wir nachstehend, nachdem wir zuerst die befolgten Methoden dargelegt haben.

Um die Untersuchung auf möglichst viele Exemplare ausdehnen zu können, haben wir uns an die einfachsten Formen der Ergründung des chemischen Gehaltes gehalten. Die Bestimmung der Trockensubstanz und des Wassergehaltes sowie die des Aschengehaltes erfolgten in üblicher Weise; die Ätherextraktion setzten wir 100 Stunden lang fort.

Zur Bestimmung der Mengen der stickstoffhaltigen Substanzen wurden die zu einem Brei verriebenen Muskeln 24 Stunden mit 0,6 %iger NaCl-Lösung ausgezogen. Es wurden dann Rückstand und Filtrat, unter Anwendung der Wasserstrahlpumpe, durch Filtrierpapier getrennt und der Rückstand ausgewaschen. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure behandelt und dann abermals durch Filtration getrennt. Das so erhaltene Filtrat wurde dann nahezu neutralisiert und abermals filtriert.

So erhielten wir

im NaCl-Auszug: die löslichen Eiweisskörper + Extrakt,

---

1) W. His, Untersuchungen über das Ei und die Entwicklung von Knochenfischen. Leipzig 1873.

2) Diss. inaug. Bonn 1874, Über Nahrung und Lebensweise der Salme, Forellen und Maifisch S. 30.

nach HCl-Auszug: den unlöslichen Teil,
Myosin = den durch Neutralisation ausfallenden Teil,
Leim = den gelöst bleibenden Anteil.

Es bedarf eines weiteren Eingehens auf den NaCl-Auszug. Wir trennten ihn durch fraktionierte Koagulation und jedesmalige nachfolgende Filtration

Coagulum — 40° = A I,
„ — 50° = A II,
„ — 60° = A III,

über 60°—85° unter schwacher Ansäuerung mit Essigsäure = A IV.

Eine Probe wurde dann zum Sieden erhitzt; das Ergebnis blieb stets negativ. Zeigte sich bei Zusatz von Gerbsäure ein Niederschlag in der Probe, so wurde der von koagulierbarem Eiweiss freie Extrakt bis zu 1/5 seiner ursprünglichen Menge eingedampft, mit Alkohol gefällt, die Fällung auf dem Filter gesammelt. Der Rückstand = Albumosen.

Im Filtrat wurde stets — vergeblich — nach Peptonen gesucht [1]).

Alle Rückstände wurden mit Alkohol und Äther ausgezogen und getrocknet.

Es zeigte sich nun, dass die Mengen der löslichen Eiweisse und Albumosen so gering waren, dass an ihre weitere Verwendung zur N-Bestimmung nicht gedacht werden konnte.

Wir fanden:

I. Teleostier (Physostomen).

Clupeiden, Clupea pilchardus.

Oktober.	47 Stück	wiegen	877 g	brutto;	1 Stück	=	18,3 g
„	5 „	„	91 g	„	1 „	=	18,2 g
„	10 „	„	200 g	„	1 „	=	20,0 g
„	10 „	„	190 g	„	1 „	=	19,0 g
„	10 „	„	178 g	„	1 „	=	17,8 g
„	10 „	„	170 g	„	1 „	=	17,0 g
„	3 „	„	48 g	„	1 „	=	16,0 g

Durchschnittliches Gewicht 1 Stück 18,3 g brutto
Maximum 20,0 g
Minimum 16,0 g

1) Auch Miescher sagt, Briefwechsel in Arbeiten l. c. S. 98: „Ausserdem habe ich fleissig Muskeln gekocht, kann aber weder Pepton noch Leucin, Tyroin u. s. w. darin finden.“

Dieses Bruttogewicht zerfiel durchschnittlich in %:

	Haut, Schuppen und Flossen	Magen u. Darm mit Inhalt	Urogenitalsystem	Kopf und Gräten	Muskeln
	16,4	3,4	1,1	29,6	49,5
Minimum . .	14,2	2,8	0,9	20,3	40,1
Maximum .	18,7	4,1	1,4	39,0	59,9

Die Zusammensetzung der Muskeln erwies sich im Mittel prozentig:

	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumin	Myosin	Eiweissrest	Leim	Extrakt	Asche	Fett
	76,23	23,77	0,61	0,98	0,40	0,01	0,64	4,9	7,06	3,4	0,53	1,25	3,99
Minimum	74,13	21,66	0,53	0,84	0,35	0,001	0,51	4,81	6,85	3,0	0,50	1,22	3,02
Maximum	78,34	25,87	0,67	1,06	0,51	0,04	0,73	5,24	7,31	3,9	0,61	1,30	4,98

Clupea aurita.

Oktober. 9 Stück wiegen 145,23 g, 1 Stück wiegt 16,14 g;
„ 20 „ „ 283,00 g, 1 „ „ 14,15 g;
März. 5 „ „ 208,5 g, 1 „ „ 41,7 g.

Das Gewicht zerfiel durchschnittlich prozentig:

Schuppen und Flossen, Haut	Magen und Darm mit Inhalt	Urogenitalsystem	Kopf und Gräten, Rest	Muskeln	Herz	Leber
9,3	4,1	0,4	28,7	56	0,3	1,3

Die Zusammensetzung der Muskeln wurde gefunden:

	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumin	Myosin	Eiweissrest	Leim	Extrakt	Fett	Asche
Oktober. .	75,1	24,9	2,9		0,1		0,1	0,3	11,9	1,7	2,5	4,1	1,3
November.	73,60	26,4	2,03		0,19		0,1	0,1	10,21	3,4	2,61	6,28	1,48
November.	77,45	22,55	1,40		0,02		0,1	0,2	10,02	3,59	2,58	3,28	1,36
Januar . .	71,72	28,28	2,55		0,84		0,1	0,3	9,77	3,42	4,70	5,67	1,53
März . . .	70,01	29,29	0,83	1,20	0,93	0,8	0,16	Spuren	—	—	—	5,73	1,47

Ist die Ansicht richtig, dass nach der Laichzeit hin die Arten an Fett reicher werden, so muss auch für Clupea aurita, über die

bei **Lo Biano** Angabe fehlt (s. o.), die Laichzeit in die Sommermonate fallen.

Eugraulis encrasicholus.

November. 94 Stück = 302 g, 1 Stück = 3,2 g;

dies Gewicht zerfiel prozentig in

Haut u. Schuppen, Flossen	Eingeweide	Kopf und Gräten	Muskeln
15	5	30	50

bei einer Zusammensetzung der Muskeln, in Prozenten:

Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Myosin	Eiweissrest	Leim	Extrakt	Asche	Fett
75,56	24,44	2,11		0,29		9,39		2,36	2,18	1,87	6,24

Sparidae. Box boops.

November. 10 Stück wiegen 512,0 g, 1 Stück = 51,2 g;
„ 5 „ „ 302,0 g, 1 „ = 60,4 g
Januar. 5 „ „ 195,7 g, 1 „ = 39,1 g.

Im Mittel zerfielen die 20 Stück in %:

Magen und Darm	Darminhalt	Herz	Leber	Muskeln	Haut, Schuppen u. Flossen	Gräten und Kopf etc.
4,5	0,92	0,15	0,7	48,6	14,0	31,13

Die Zusammensetzung erwies sich:

	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin	Eiweissrest	Leim	Extrakt	Asche	Fett
November . .	73,60	26,40	Sparen	2,03	Sparen	0,19	Sparen	3,30	7,47	3,04	2,61	1,48	6,28
November . .	77,45	22,55	„	1,40	„	0,02	„	2,87	7,35	3,59	2,58	1,36	3,28
Januar	71,72	28,28	„	2,55	„	0,64	„	3,84	5,93	3,42	4,70	1,53	5,67
Durchschnitt aller Analysen	74,26	25,74	„ 1)	1,99	„ 1)	0,35	„ 1)	3,27	6,92	3,35	3,29	1,46	5,08
Durchschnitt November . .	75,53	24,47	0,01 2)	1,72	0,01 2)	0,11	„ 2)	3,09	7,41	3,32	2,60	1,42	4,78

1) Zusammen rechnerisch = 0,03 %. 2) Zusammen rechnerisch = 0,02 %.

Box Salpa.

	1 Stück wiegt g	Gewichte von						
		Darminhalt g, Pflanzenteile	Magen und Darm g	Herz g	Leber g	Muskeln g	Rest g	
November	231,0	18,0	11,0	0,18	1,9	82,5	117,4	
"	323,0	40,0	14,0	0,21	1,6	105,0	162,2	
"	74,5	2,5	2,0	0,12	0,83	32,5	35,8	
"	70,5	3,5	2,9	0,11	0,78	30,5	33,2	
"	64,5	3,0	2,7	0,10	0,70	27,5	30,5	
"	50,8	2,6	2,6	0,06	0,75	19,5	25,3	
"	46,0	2,6	2,4	0,07	0,71	17,5	22,7	
März	134,0	2,5	7,0	0,19	1,10	48	75,7	
							Schuppen, Haut u. Flossen	Kopf und Gräten
							20	55,2
								Rest
März	84,5	0	5,3	0,10	0,51	31,5	7,5	39,6
"	118,0	4,0	6,1	0,21	1,40	50,5	13	55,8
"	78,0	0	3,9	0,11	0,91	30,5	10	32,6
"	61,0	0,5	2,7	0,10	0,92	25,5	7	24,3

Hieraus ergibt sich eine prozentige Verteilung:

	Gewicht des Tieres g	Darminhalt	Magen u. Darm	Herz	Leber	Muskeln	Schuppen, Haut u. Flossen	Rest
November	231	7,8	4,8	0,08	0,8	36	—	50,5
"	323	12,3	4,3	0,07	0,5	32,5	—	50,3
"	74,5	3,3	3,8	0,16	1,1	43,4	—	48,2
"	70,5	4,9	4,1	0,15	1,2	43,2	—	46,4
"	64,5	4,7	4,2	0,15	1,1	42,6	—	47,2
"	50,8	5,1	5,1	0,12	1,5	38,3	—	49,9
"	46	5,7	5,2	0,15	1,5	38,0	—	49,4
März	134	1,9	5,3	0,14	0,8	36,0	—	56,9
"	84,5	0	6,3	0,10	0,6	37,3	9	46,7
"	118	3,4	5,1	0,18	1,2	43,0	11	36,1
"	78	—	5,0	0,14	1,2	39,1	13	41,6
"	61	0,8	4,4	0,14	1,5	41,8	11,4	40,0

Stellen wir diese die Verteilung ausdrückenden prozentigen Zahlen ansteigend nach dem Körpergewicht zusammen, so ergibt sich:

	Gewicht des Tieres g	Darminhalt %	Magen u. Darm %	Herz %	Leber %	Muskeln %	Rest %
	46	5,7	5,2	0,15	1,5	38	49,4
	50,8	5,1	5,1	0,12	1,5	38,3	49,9
	61	0,8	4,4	0,14	1,5	41,8	51,4
	64,5	4,7	4,2	0,15	1,1	42,6	47,2
	70,5	4,9	4,1	0,15	1,2	43,2	46,4
	74,5	3,3	3,8	0,16	1,1	43,4	48,2
	78	—	5,0	0,14	1,2	39,1	54,6
	84,5	—	6,3	0,10	0,6	37,3	55,7
	118	3,4	5,1	0,18	1,2	43	47,1
	134	1,9	5,3	0,14	0,8	36	56,9
	231	7,8	4,8	0,08	0,8	36	50,5
	323	12,3	4,3	0,07	0,5	32,5	50,3
Durchschnitt . .	111,3	4,2	4,8	0,15	1	39,3	50,55
Minimum . . .	46	0,8	4,1	0,07	0,5	32,5	46,4
Maximum . . .	323	12,3	6,3	0,16	1,5	43,4	56,9
Mit einer Steigerung in Prozenten, Maximum gegen Minimum:							
+	700	1540	154	229	300	133	123
deren Verhältnis beträgt, die Steigerung des Körpergewicht = 1 gesetzt,							
	1 :	2,2	0,2	0,33	0,43	0,19	0,17

Diese Zahlen bedeuten nun die Steigerungsmöglichkeit überhaupt, stehen aber untereinander, d. h. von Stab zu Stab, in keinem Zusammenhang, da sie ja von verschiedenen Individuen stammen.

Einen näheren Einblick in die obwaltenden Verhältnisse wird man gewinnen, zieht man zwei Mittel, das eine für die Tiere, die mit ihrem Körpergewicht unter, das andere für die, die hiermit über dem allgemeinen Mittel liegen. Diese Zahlenreihen gestalten sich:

	Gewicht des Tieres g	Darminhalt %	Magen u. Darm %	Herz %	Leber %	Muskel %	Rest %
Minderes Mittel	66,2	3,1	4,8	0,14	1,2	40,5	50,3
Höheres Mittel .	202	6,3	4,9	0,12	0,6	37,0	51,1
Die Steigerung beträgt dann minderes, Mittel = 1 gesetzt,							
	+ 3,05	+ 2,00	+ 1,02	- 0,85	- 0,5	- 0,91	+ 1,02

Da nun die Tiere geringen Gewichtes sicher die weniger ausgewachsenen sind, ist aus dem höheren Gewicht von Herz und Leber auf einen relativ energischeren Stoffwechsel für sie zu schliessen, dies um so mehr, als die Darmgewichte prozentisch nahezu die gleichen sind wie für die ausgewachsenen Tiere. Muskelsubstanz und Rest,

dessen Hauptmasse das Knochengerüst ausmacht, stehen im umgekehrten Verhältnis; die Muskeln sind ihrer Masse nach betonter bei den jüngeren Tieren, das Knochengerüst mehr bei den älteren Tieren. Es fragt sich, ob die Altersverhältnisse und wie sie sich in der Analyse ausdrücken.

In Bezug auf die chemische Zusammensetzung fanden wir jüngere Tiere, d. h. bis zu 118 g Gewicht:

	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin	Leim	Extrakt	Eiw.unlösl. und Rest	Fett	Asche
November													
Mittel . . .	75,32	24,68	0	1,91	0,76	0,24	0,1	10,98	4,05	3,00	0,73	1,34	1,77
Minimum [1])	74,11	23,66	0	0,76	0,52	0,16	0,1	9,81	4,0	2,59	0,65	1,03	1,58
Maximum [1])	76,34	25,70	0	3,10	1,03	0,34	0,1	12,16	4,1	3,43	0,81	1,26	1,97
März													
Mittel . . .	75,87	24,13	0	1,85	0,81	0,30	0,1	10,29	4,0	3,11	0,74	1,12	1,71
Minimum [2])	75,28	23,54	0	0,81	0,72	0,21	0,1	9,43	3,69	2,87	0,59	1,05	1,61
Maximum [2])	76,46	24,72	0	1,90	0,90	0,39	0,1	11,15	4,31	3,36	0,89	1,19	1,81

Trotzdem die Analysen ausgeglichene Resultate für beide Monate geben, ist unverkennbar, wie die jüngeren Tiere während des Winters durch verringerte Nahrungszufuhr gelitten haben.

Die Analyse der schwereren Tiere ergab:

	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin	Leim	Extrakt	Eiw.unlösl. und Rest	Fett	Asche
November													
Mittel [3]) . .	75,93	24,07	0	0,76	0,01	—	0,20	12,55	2,78	1,63	0,96	3,90	1,28
Minimum .	74,71	22,85	0	0,73	0,01	—	0,11	10,97	2,52	1,48	0,87	2,51	1,24
Maximum .	77,15	25,29	0	0,79	0,01	—	0,29	14,13	3,04	1,78	1,05	5,39	1,32
März													
Mittel [3]) . .	80,54	19,46	Spuren	0,63	0,62	0,05	0,30	6,31	4,20	2,88	0,61	2,47	1,39
Minimum .	79,10	18,02	—	0,52	0,51	0,03	0,20	5,98	4,03	2,84	0,55	1,71	1,32
Maximum .	81,98	20,90	Spuren	0,74	0,73	0,07	0,40	6,64	4,37	2,92	0,67	3,23	1,46

---

1) Aus vier Analysen zusammengestellt.

2) Aus drei Analysen zusammengestellt.

3) Aus zwei Analysen zusammengestellt.

Vergleicht man die Analysen aus November und März, so zeigt sich deutlich der Eindruck ausgestandenen Hungers. Er drückt sich aus in der Zunahme an Wasser, verringertem Fett- und Eiweissgehalt, erhöhtem Aschengehalt.

Wir lernen ausserdem als einen weiteren Faktor für die Beurteilung der Analyse von Fischen, deren Lebensalter zu berücksichtigen.

Ist die Ansicht richtig, dass der Laichzeit eine Periode der Zusammensetzung der Muskelsubstanz — wenig Wasser, viel Fett — vorausgehen muss, so fällt die Laichzeit von Box Salpa wohl hauptsächlich in die späteren Sommermonate. Die Beobachtungen an Box Salpa ergeben aber ausserdem, dass die Beurteilung eines Fisches nach seinem Lebensalter und nach seiner jeweiligen Geschlechtsreife auch für die Beurteilung seines Wertes als Marktware von Nutzen ist. Ein Kilogramm gleicher Fischart meint zu verschiedenen Zeiten Verschiedenes.

Es ist nun möglich, durch den Versuch zu sehen, ob und wie der Hunger die Zusammensetzung der ihm unterworfenen Fische ändert.

Gemäss dem Leben der Fische haben wir drei Abteilungen gebildet.

Die eine Abteilung bilden Fische, welche sich auch in Freiheit scheinbar wenig bewegen. Zu ihnen gehören Scorpaena Scropha und Scorpaena ustulata.

Die zweite Abteilung bilden solche, die sich mehr bewegen; hierher zählen wir Scillium stellare und besonders Sargus vulgaris.

Die dritte Abteilung bilden Fische, die ständig in Bewegung sich befinden; sie teilt sich gemäss der Lebensart der hierher gehörigen Fische in Pflanzenfresser: Box Salpa, und Fleischfresser: Box boops. Es fragt sich, ob in dem durch Analyse und Rechnung bestehenden Gange der Betrachtung Unterschiede in Bezug auf Quantität und Qualität der Muskelsubstanz nachweisbar sind.

Wir wollen zuerst die Gewichtsverhältnisse der Tiere der ersten und zweiten Abteilung während des Hungerns hier wiedergeben:

	Beginn des Hungers	Anfangs-gew. i. g	In Gramm pro Woche								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
Scorpaena scropha	21. Okt.	416	386	386	386	—	—	—	—	—	—
„ „	17. Nov.	340	319	309	309	309	305	305	303	299	295
„ „	18. „	243	236	227	227	220	320	221	221	—	—
Scorpaena ustulata	10. „	32	32	31	30	29	29	28	27	27	—
„ „	10. „	21	21	20	20	20	20	19	—	—	—
Scillium stellare. .	19. „	522	513	485	471	467	461	452	450	—	—
„ „ . .	18. „	268	240	224	218	212	212	—	—	—	—
„ „ . .	21. Jan.	774	753	748	748	—	—	—	—	—	—
Sargus vulgaris . .	9. Nov.	954	940	935	933	930	925	921	921	921	—

Auf Grund dieser Gewichte stellen wir die Abnahme am Gewicht in Prozenten fest:

	Anfangsgewicht g	Bis Ende der								
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
		Woche Abnahme in Prozenten des vorhergehenden Gewichtes								
Scorpaena scropha	416	7,2	± 0	± 0	—	—	—	—	—	—
„ „	340	6,2	3,1	± 0	± 0	1,3	± 0	± 0	0,7	1,3
„ „	243	3	4	± 0	3,1	± 0	± 0	± 0	—	—
Scorpaena ustulata	32	± 0	3	3	3	± 0	3,5	3,5	± 0	—
„ „	21	± 0	5	± 0	± 0	± 0	—	—	—	—
Scillium stellare . .	522	1,7	5,5	3	0,8	1,3	2	0,4	—	—
„ „ . .	268	10,4	7	2,7	2,8	± 0	—	—	—	—
„ „ . .	774	3	0,7	± 0	—	—	—	—	—	—
Sargus vulgaris . .	954	1,5	0,5	0,2	0,3	0,5	0,4	± 0	± 0	—
Durchschnitt	396	3,6	3,2	1	1,4	0,5	1,8	0,8	0,2	1,3

Vereinigen wir auch hier die Prozentzahlen zu einem minderen und einem oberen Mittel, so ergibt sich:

	Anfangsgewicht g	Bis Ende der								
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
		Woche Abnahme in Prozenten des vorhergehenden Gewichtes								
Minderes Mittel . .	181	4	4,5	1,1	1,8	0,3	2,1	1,2	0,3	1,3
Oberes Mittel . . .	641	3,4	1,7	0,8	0,6	0,9	1,2	0,2	± 0	—

Stellt man für diese beiden Mittel den Verlauf der Abnahme graphisch dar, so verlaufen die Kurven in der auf Seite 378 angegebenen Weise.

Wenngleich die Kurven nicht parallel verlaufen, so besitzen sie gewisse Ähnlichkeit. Abgesehen von einer Steigerung im Gewichtsverlust zwischen der ersten und zweiten Woche für die minder schweren Tiere, erreichen beide Kurven am Ende der dritten Woche ungefähr gleichen Stand. Der Inhalt des Verdauungskanales hat den Körper verlassen. Von hier an bis zum Ende der Hungerperiode verlieren die Tiere minderen Gewichtes im Durchschnitt 1,13 %, die Tiere höheren Gewichtes 0,6 % ihres jeweiligen Gewichtes pro Woche. Ein hungernder Fisch dieser Arten lebt daher pro Tag und Kilogramm von ca. 1,6 g, wenn er minderes Gewicht, von ca. 0,85 g seiner Körpersubstanz, wenn er höheres als das Durchschnittsgewicht besass.

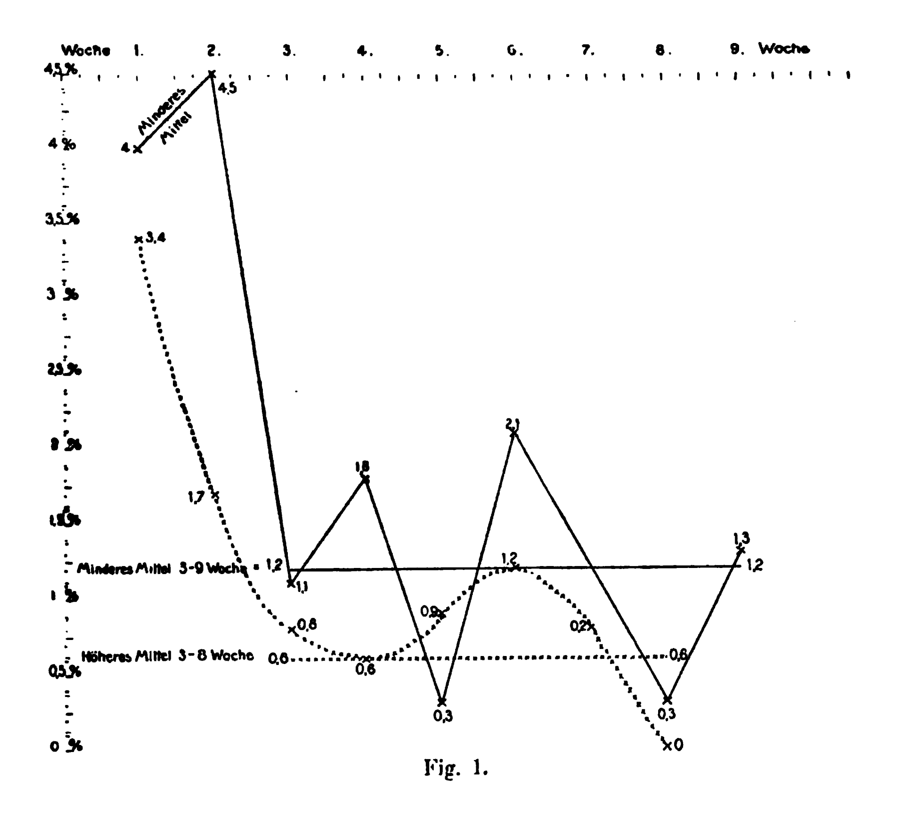


Fig. 1.

Der energischere Stoffwechsel für minder schwere, d. h. wohl jüngere Tiere ist also auch aus dem Verlauf dieser Gewichtsabnahme ersichtlich.

Wir gehen nunmehr dazu über, die Verteilung der Organe ihrem

Gewichte nach bei diesen beiden Abteilungen im normalen und im Zustande des Hungers zu betrachtnn.

Normale Tiere zeigten:

		Gewicht g	Blut [1]) g	Darminhalt g	Milz g	Magen u. Darm g	Herz g	Leber g	Muskel g
Scorpaena scropha	November	343,5	—	0,31	—	11,1	0,35	6,9	126,5
„ „	„	989,5	—	12,00	—	31	0,81	15	357
„ ustulata [2])	Januar	20,3	—	0,06	—	0,6	0,019	0,295	4,7
„ „	„	28	—	0,90	—	1,1	0,021	0,337	8,5
„ „	„	15	—	0,5	—	0,8	0,018	0,241	3,5
Scillium stellare. .	„	1004	38,0	10	9,1	64,0	1,71	67,01	345
„ „ . .	November	581,5	20,2	50	4,5	35,4	1,03	27,00	171
Sargus vulgaris . .	„	302	—	4,5	—	10	0,42	7,11	115

Das Organgewicht verteilt sich demnach prozentig:

	Gewicht des Tieres g	Blut %	Darminhalt %	Magen u. Darm %	Herz %	Leber %	Milz %	Muskel %
Scorpaena scropha	343,5	—	0,09	3,20	0,102	2,01	—	36,8
„ „	989,5	—	1,21	3,13	0,082	1,51	—	36,1
Scorpaena ustulata	20,3	—	0,3	3,00	0,090	1,45	—	23,1
„ „	28	—	3,2	4,00	0,075	1,20	—	30,3
„ „	15	—	3,3	5,3	0,102	1,60	—	23,3
Scillium stellare . .	1004	3,78	1	6,37	0,160	6,77	0,906	34,4
„ „ . .	581,5	3,47	8,5	6,1	0,177	4,64	0,790	29,4
Sargus vulgaris . .	302	—	1,49	3,31	0,139	2,35	—	34,8
Im Durchschnitt aller hier erörterten Arten	—	—	2,40	4,30	0,116	2,69	—	31,03

Für die Arten (normal):

	Blut %	Darminhalt %	Magen u. Darm %	Herz %	Leber %	Milz %	Muskel %
Scorpaena scropha	—	0,65	3,16	0,092	1,76	—	36,45
Scorpaena ustulata	—	2,33	4,1	0,059	1,42	—	24,90
Scillium stellare . .	3,63	4,8	6,24	0,169	5,70	0,848	31,90
Sargus vulgaris s. g.	—	1,49	3,31	0,139	2,35	—	34,80
Für die Abtellung carnivore ruhende Fische	—	1,49	3,63	0,091	1,59	—	30,68
Für die Abteilung carnivore mässig sich bewegende Fische	—	3,14	4,78	0,154	4,03	—	33,35

---

1) Gewonnen durch Öffnen der Schwanzvene bis zum völligen Verbluten.

2) Durchschnitt von 5 Stück.

Man sieht in diesen Durchschnitten die Eigenart sich besser ausprägen. Geringe Bewegung genügt, um dem Herzen, der Leber und den Muskeln einen grösseren Anteil am Gewicht zu sichern. Untersuchen wir die gleichen Verhältnisse bei den Hungertieren der gleichen Arten, so zeigte sich:

	Endgewicht g	Magen- u. Darminhalt g	Magen und Darm g	Herz g	Leber g	Muskel g
Scorpaena scropha .	386	0	9,2	0,316	9,5	142
" " .	295	0,019	8,1	0,349	8,5	113,5
" " .	221	0,010	7,8	0,251	7,2	75
Scorpaena ustulata .	27	0,010	1,03	0,021	0,502	9,1
" "	19	0,003	0,98	0,020	0,274	6,0
Scillium stellare . .	450	0	27,0	0,587	11,5	126
" " . .	212	0	14,1	0,301	6,5	70
" " . .	748	0	59,0	0,986	42,0	229
Sargus vulgaris . .	921	0	54,3	1,105	22,0	304

Aus diesen Zahlen ergibt sich eine prozentuale Verteilung, bezogen auf das Endgewicht = 100, im Durchschnitt für die Arten:

	Magen- u. Darminhalt %	Magen und Darm %	Herz %	Leber %	Muskel %
Scorpaena scropha	0	1,8	0,10	2,85	32,9
Scorpaena ustulata	0	4,5	0,09	1,85	32,7
Scillium stellare	0	6,84	0,13	3,72	30,5
Sargus vulgaris	0	5,90	0,12	2,39	37,3

Für die Abteilung des ruhenden Carnivoren daher im Durchschnitt:

—	3,15	0,10	2,35	32,8

Für die Abteilung der mehr sich bewegenden Carnivoren:

—	6,37	0,13	3,06	33,9

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Wägungen mit denen der entsprechenden Kontrollthiere (siehe S. 379), so bieten sie nur nach einer Seite hin Bemerkenswertes. Während das durchschnittliche Gewichtsverhältnis für den Darm, das Herz und die Leber nur unbedeutend verändert sind, zeigt sich für die Muskeln eine nicht unbeträchtliche Steigerung des bei den Hungertieren auf sie entfallenden Anteils. Diese Steigerung der Gewichtsanteile ist, da sie für alle in

Frage kommenden Organe eintritt, auf den Wegfall des auf den Darminhalt entfallenden Anteiles bei den Hungertieren zurückzuführen; rechnerisch ist dies nur zum Teil nachweisbar. Immerhin ist allgemein zu sagen, dass der Hunger den prozentigen Anteil der Organe gegeneinander entscheinend kaum zu verändern scheint.

Gehen wir dann weiter zum Vergleiche der Bestandteile der Muskelsubstanz über, so fanden wir für die Kontrolltiere Scorpaena scropha:

	Gewicht des Tieres g	In Prozenten der nassen Substanz											
		Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
Oktober	343,5	75,13	24,87	Spuren	0,97	1,11	0,78	0,35	10,95	3,51	3,87	1,92	1,41
November	989,5	77,20	22,80	„	0,84	0,91	0,41	0,66	8,66	3,30	4,61	2,05	1,36
Im Durchschnitt		76,17	23,83	Spuren	0,91	1,01	0,60	0,51	9,80	3,40	4,24	1,98	1,38

Demgegenüber zeigte die Muskelsubstanz der Hungertiere:

Hungerzeit Tage	Gewicht g	In Prozenten der nassen Substanz											
		Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
21	386	78,8	21,2	Spuren	1,10	0,82	0,71	0,40	9,92	3,69	2,79	0,31	1,46
56	221	78,2	21,8	0,55	0,53	0,71	0,39	0,24	8,55	4,70	3,66	0,87	1,60
63	299	81,2	18,8	0,32	0,17	0,60	0,78	0,39	7,31	3,73	3,09	1,14	1,27
Im Durchschnitt		79,4	20,6	0,29	0,60	0,71	0,63	0,34	8,59	4,04	3,18	0,78	1,44

Rechnen wir sodann für die einzelnen Bestandteile der Muskeln Gewinn und Verlust auf, so ergaben die Tiere die in der Tabelle angegebenen Resultate.

Hungerzeit		Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin, Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
		g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
21 Tage	416 g Anfangsgewicht mit 36,45 % Muskel = 151,6 g	115,5	36,1	Spuren	1,38	1,53	0,91	0,77	14,86	5,15	6,43	3,00	2,09
	386 g Endgewicht, Muskel = 142 g	111,9	30,1	„	1,56	1,16	1,01	0,57	14,09	5,24	3,96	0,46	2,06
	Gewinn oder Verlust waren daher 9,6 g	—3,6	—6,0	±	+0,18	—0,37	+0,10	—0,2	—0,77	+0,09	—2,47	—2,54	—0,03
	1 kg Fisch verbrauchte daher pro Tag, 401 g Durchschnittsgewicht angenommen: —1,1 g	—0,4	—0,7	±0	+0,02	—0,04	+0,01	—0,02	—0,09	+0,01	—0,29	—0,3	—0,003
56 Tage	243 g Anfangsgewicht mit 36,45 % Muskel = 88,57 g	67,46	21,11	Spuren	0,81	0,90	0,53	0,45	8,68	3,01	3,76	1,75	1,22
	221 g Endgewicht, Muskel = 75,0 g	58,65	16,35	0,41	0,40	0,53	0,29	0,18	6,41	3,53	2,75	0,65	1,20
	Gewinn oder Verlust waren daher 13,57 g	8,81	4,76	+0,41	—0,41	—0,37	—0,24	—0,27	—2,27	+0,52	—1,01	—1,10	—0,02
	1 kg Fisch verbrauchte pro Tag, 232 g Durchschnittsgewicht angenommen: —1,05 g	—0,68	—0,37	+0,03	—0,03	—0,03	—0,02	—0,02	—0,18	+0,04	—0,09	—0,09	—0,002
63 Tage	340 g Anfangsgewicht mit 36,45 % Muskel = 123,9 g	94,4	29,5	Spuren	1,13	1,24	0,74	0,63	12,14	4,21	5,25	2,45	1,71
	299 g Endgewicht, Muskel = 113,5 g	92,2	21,3	0,36	0,19	0,68	0,89	0,44	8,30	4,23	3,51	1,29	1,44
	Gewinn oder Verlust waren daher 10,4 g	2,2	8,2	+0,36	—0,94	—0,56	+0,15	-0,19	—3,84	+0,02	—1,74	—1,16	—0,27
	1 kg Fisch verbrauchte pro Tag, 320 g Durchschnittsgewicht angenommen: —0,5 g	—0,1	—0,4	+0,02	—0,04	—0,03	+0,01	—0,01	—0,18	+0,001	—0,08	—0,05	—0,01
	1 kg hungernder Scorpaena scropha lebte daher durchschnittlich pro Tag von 0,88 g Muskel mit	0,39	0,49	+0,02	—0,04	—0,03	±0	—0,02	—0,15	+0,02	—0,15	—0,15	—0,05
	Sehen wir alle Eiweiſse als gleichwertig an			—0,22 (A I bis Myosin, Eiweissrest)									

Scorpaena ustulata hingegen zeigt in der Muskelsubstanz der Kontrolltiere:

	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin, Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
	%	%				%		%	%	%	%	%
Tier 20,3 g	82,30	17,70	0	0	0	2,05	—	6,78	2,76	3,00	1,54	1,57
„ 28,0 g	78,66	21,34	Spuren	0	0	1,97	Spuren	10,35	2,78	2,85	1,96	1,43
„ 15,0 g	79,41	20,59	„	Spuren	Spuren	2,08	„	10,43	2,15	2,95	1,47	1,51

Dieses Beispiel erweist, wie relativ der Begriff „Kontrolltiere“ ist. Der hohe Wassergehalt der Tiere 20,3 und 15 g zeigt an, dass sie wohl schon zur Zeit der Untersuchung eine Periode ungenügender Ernährung überstanden hatten. Das Tier 20,3 g hatte denn auch einen sehr geringen Magen- und Darminhalt. Wir werden gut tun, nur das Tier 28 g als Kontrolltier fernerhin anzusehen.

Die Hungertiere dieser Art hingegen besassen in der Muskelsubstanz:

Dauer des Hungers, Wochen	Gewichte der Tiere	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin, Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
	g	%	%		%	%	%	%	%	%	%	%	%
6	19	79,41	20,59	Spuren	0,43	0,37	2,0	0,49	7,04	3,11	4,63	1,04	1,48
8	27	78,95	21,07	„	0,62	0,12	1,1	0,55	7,93	3,50	5,0	0,73	1,50
Im Durchschnitt:		79,17	20,83	—	0,52	0,25	1,55	0,52	7,49	3,30	4,82	0,89	1,49

Vergleicht man den absoluten Gehalt der Muskeln an vorgenannten Bestandteilen vor und nach dem Hunger, so bestanden die Hungertiere aus:

	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin, Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
Anfangsgewicht 51 g, davon sind 30,3 % Muskel = 15,5 g, darin . . .	12,19	3,31	0	0	0	0,31	0	1,61	0,43	0,47	0,30	0,22
Endgewicht 46 g, davon sind Muskel 15,1 g, mit	11,95	3,15	0	0,08	0,04	0,23	0,08	1,14	0,50	0,29	0,20	0,22
Verlust 5 g, davon sind Muskel 0,4 g mit	0,24	0,16	±	+0,08	+0,04	- 0,08	+0,08	0,47	+0,07	+0,17	—0,10	±
1 kg durchschnittliches Körpergewicht verbrauchte beim Hunger, 49 Tage angenommen, pro Tag 0,24 g . . .	0,14	0,10	±	0,05	+0,025	+0,05	+0,05	- 0,28	+0,04	+0,1	—0,06	±

Zu den gleichen mehr sich bewegenden fleischfressenden Fischen rechnen wir Scillium stellare, da die Tiere zu Beginn der Hungerperiode sich unruhiger verhielten. Die Kontrolltiere, im November untersucht, wiesen in ihrer Muskelsubstanz auf:

Gewicht des Tieres	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin u. Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
g	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1004	76,91	23,09	Spuren	1,56	0,31	0,19	0,32	10,72	5,32	2,43	0,91	1,33
581,5	77,43	22,57	1,06	0,74	0,32	0,39	0,23	7,16	6,56	3,96	0,84	1,31
Durchschn.	77,17	22,83	0,53	1,15	0,32	0,29	0,28	8,95	5,94	3,17	0,88	1,32

Die Hungertiere besassen im Muskel:

End-gewicht d. Tieres	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin u. Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
g	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
748	77,01	22,99	Spuren	1,05	0,27	0,24	0,09	9,51	5,69	4,63	0,34	1,17
212	77,94	22,06	0	1,00	0,14	0,06	—	8,10	5,15	5,30	0,96	1,35
450	79,31	20,39	Spuren	0,57	0,45	0,39	0,27	7,64	4,35	4,85	0,51	1,36
Durchschn.	78,19	21,81	„	0,87	0,29	0,23	0,12	8,42	5,06	4,93	0,60	1,29

Zu Beginn des Versuches besassen die Hungertiere:

Anfangs-gewicht des Tieres	Muskel mit	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin u. Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
774	31,9 % = 247	190,6	56,4	1,3	2,8	0,79	0,72	0,69	22,11	14,68	7,83	2,17	3,26
268	„ 85,5	65,98	19,52	0,45	0,98	0,27	0,25	0,24	7,66	5,08	2,71	0,75	1,13
522	„ 166,5	128,5	38,00	0,88	1,91	0,53	0 48	0,47	14,90	9,88	5,28	1,47	2,20

Nach dem Hunger besassen die Tiere:

Gewicht des Tieres	Muskel mit	Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin u. Eiweiss-rest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
748	227	176,4	52,6	Spuren	2,40	0,62	0,55	0,21	21,77	13,03	10,60	0,78	2,68
212	70	54,6	15,4	0	0,70	0,10	0,04	—	5,67	3,61	3,71	0,67	0,95
450	126	100,3	25,7	Spuren	0,72	0,57	0,49	0,34	9,63	5,48	6,11	0,64	1,71

Es verlor daher oder gewann:

Gewicht des Tieres g	Muskel g	Wasser g	Trocken-substanz g	A I g	A II g	A III g	A IV g
- 26	- 18	- 14,2	- 3,8	- 1,3	- 0,4	- 0,17	- 0,17
- 56	- 15,5	- 11,4	- 4,1	- 0,45	- 0,28	- 0,17	- 0,21
- 72	- 40,5	- 28,2	- 12,3	- 0,88	- 1,19	+0,04	+0,01

Gewicht des Tieres g	Albumosen g	Myosin u. Eiweissrest g	Extrakt g	Leim g	Fett g	Asche g
- 26	- 0,48	- 0,34	- 1,65	+2,77	- 1,39	- 0,58
- 56	- 0,24	- 1,99	- 1,47	+1,00	- 0,08	- 0,18
- 72	- 0,13	- 5,27	- 4,40	+0,83	- 0,83	- 0,49

1 kg Tier verbrauchte pro Tag g:

Durchschnittsgewicht	Hungerzeit, Tage	Muskel	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV
761	21	- 1,12	- 0,88	- 0,24	- 0,08	- 0,03	- 0,01	- 0,01
240	35	- 1,85	- 1,36	- 0,49	- 0,05	- 0,03	- 0,02	- 0,03
486	49	- 1,98	- 1,38	- 0,60	- 0,04	- 0,05	+0,002	+0,001
Durchschnitt		- 1,65	- 1,20	- 0,45	- 0,06	- 0,04	- 0,01	- 0,01

Durchschnittsgewicht	Albumosen	Myosin und Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
761	- 0,03	- 0,02	- 0,1	+0,17	- 0,09	- 0,04
240	- 0,03	- 0,24	- 0,18	+0,12	- 0,01	- 0,02
486	- 0,01	- 0,25	- 0,22	+0,04	- 0,04	- 0,02
Durchschnitt	- 0,02	- 0,17	- 0,17	+0,11	- 0,05	- 0,03

Eine gleiche Rechnung, für Sargus ausgeführt, ergibt, auf Grund des Umstandes, dass wir ermittelten in je 100 g der Muskelsubstanz:

	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Kontrolltier 302 g . . .	72,58	27,42	—	1,86	2,26	0,01	0,11	12,33	2,37	5,12	1,95	1,41
Hungertier 921 g . . .	77,10	22,90	Spuren	1,43	1,43	0,46	0,15	11,43	3,81	2,10	0,67	1,42

Das Hungertier besass zu Beginn des Versuches:

	Muskel	Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
		g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
Anfangsgewicht 954 g	34,8 % = 332,3 g mit	241,8	91,12	—	6,18	7,51	0,03	0,37	40,97	7,88	17,01	6,48	4,69
Am Ende des Versuches .	304,0 g „	234,38	69,62	Spuren	4,35	4,35	1,39	0,46	34,75	11,58	6,38	2,04	4,32
Verlust 33 g	—28,3 g „	—6,80	—21,50	+ „	- 1,83	—3,16	+1,36	+0,09	- 6,22	+ 3,70	—10,63	- 4,44	—0,37
1000 g des Durchschn.-Gewichtes, 938 g, verbrauchten p. Tag . . .	—0,54 g	—0,13	0,41	+ „	—0,03	- 0,06	+0,02	±0	—0,12	+ 0,07	—0,2	- 0,08	—0,01

Für Box salpa standen uns neun Tiere zur Verfügung, die wir verschiedene Zeit hungern liessen.

Es hungerten:

	No.	1 Woche	No.	2 Wochen	No.	3 Wochen
Tiere im Gewicht . .	2	117,5 g	1	93,5 g	5	228,8 g
	3	148,0 g	4	225,0 g	6	256,5 g
		[1])	7	297,0 g	8	396,0 g

Nach ihrem gewaltsam herbeigeführten Tode wiesen sie auf:

	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Darm-inhalt g	Magen und Darm g	Herz g	Leber g	Muskel g
Tiere, 1 Woche Hunger.	117,5	110,0	2,5	12,0	0,18	3,4	42,5
	148,0	141,0	3,0	9,5	0,16	1,8	51,4
Sa. .	265,5	251,0	5,5	21,5	0,34	5,2	93,9
Tiere, 2 Wochen Hunger	93,5	85,0	2,0	8,0	0,14	2,1	33,5
	225,0	201,0	2,3	14,8	0,16	1,6	83,5
	297,0	253,5	2,5	16,0	0,17	1,8	94,5
Sa. .	615,5	539,5	6,8	38,8	0.47	5,5	211,5
Tiere, 3 Wochen Hunger	228,0	149,9	2,0	15,2	0,18	2,1	79,7
	256,5	225,5	2,5	12,0	0,18	3,4	96,1
	396,0	300,0	1,5	14,5	0,20	2,2	125,4
Sa. .	880,5	675,4	6,0	41,7	0,56	7,4	301,2

Es betrug daher die prozentige Verteilung der Organe durchschnittlich für die Tiere:

	End-gewicht	Darm-inhalt	Magen und Darm	Herz	Leber	Muskel
1 Woche Hunger	100,0	2,19	8,6	0,13	2,03	37,41
2 Wochen „	100,0	1,26	7,2	0,09	1,02	39,20
3 „ „	100,0	0,90	6,1	0,08	1,14	44,45

Rechnen wir die absoluten Zahlen für die Gewichtsverluste in prozentige um, wie oben, so ergibt sich:

1) Ein drittes hierher gehöriges Tier war augenscheinlich krank in den Versuch gekommen, es war schon am Morgen des zweiten Versuchstages verendet. Es scheidet darum aus.

Verlust 1. Woche %	Verlust 2. Woche %	Verlust 3. Woche %
10,5	—	—
6,2	—	—
6,3	4,0	—
12,0	6,8	—
11,8	7,7	6
9,4	6,2	6

Der Verlust verläuft bei diesen Fischen ganz anders wie bei den vorher erörterten. Ihre Lebensweise als Pflanzenfresser bedingt, wegen der grösseren Menge an Darminhalt, zu Beginn des Hungers wesentliche höhere Verluste. Aus der Tabelle Seite 374 ist zu ersehen, wie bei den Kontrolltieren der Magen- und Darminhalt 4,2 % des Körpergewichtes durchschnittlich ausmacht; ziehen wir diese von dem Verlust der ersten Woche ab, so wären ca. 5,2 % als Verlust der Körpersubstanz anzusehen. Aber auch in den Verlusten der zweiten Woche beruht sicherlich noch ein kleinerer Teil auf der Abstossung von Nahrungsresten, denn erst in der dritten Woche gaben die Tiere reinen Hungerkot ab. Der Verlust an Körpersubstanz pro Woche wird daher mit 6 % ungefähr richtig eingeschätzt sein. D. h. pro Kilogramm und Tag verlieren hungernde, sonst flanzenfressende aber sich bewegende Fische ca. 8,6 g Körpersubstanz, gegenüber den fleischfressenden, ruhenden Fischen mit 1,2 g, im Durchschnitt also ungefähr das Siebenfache.

Der Zusammensetzung, der Kontrolltiere gegenüber (S. 375) bestand die Muskelsubstanz von Box salpa nach Hunger:

	Hungerzeit	Wasser %	Trockensubstanz %	A I %	A II %	A III %	A IV %	Albumosen %	Myosin u. Eiweissrest %	Extrakt %	Leim %	Fett %	Asche %
Tier 2 u. 3	1 Woche	78,8	21,2	—	1,7	1,1	0,1	0,21	10,49	1,3	3,3	1,8	1,2
„ 1, 4, 7	2 Wochen	80,1	19,9	—	2,1	0,3	0,1	0,25	8,45	1,5	3,7	2,4	1,1
„ 5, 6, 8	3 „	81,2	18,8	—	1,0	0,1	0,1	0,31	9,89	1,9	3,3	1,2	1,0
Im Durchschnitt .		80,0	20,0	—	1,6	0,5	0,1	0,26	9,58	1,6	3,4	1,8	1,1

Da die Hungertiere mit ihrem Gewicht fast durchgehends, bis auf ein Tier, über dem Mittel des Gewichtes der Kontrolltiere, 118 g, lagen, die Versuche in den Oktober bis November fielen, so ziehen wir zur Aufstellung der Bilanz des Stoffwechsels die Analyse der schwereren Novembertiere heran.

Es ergeben sich die Resultate:

	g	Muskel	Wasser g	Trocken-substanz g	A I g	A II g	A III g	A IV g	Albu-mosen g	Myosin und Eiweiss-rest g	Extrakt g	Leim g	Fett g	Asche g
Tiere 2 u. 3	265,5	37 % = 98,24 g	74,59	23,65	0	0,75	0,01	—	0,20	13,28	1,60	2,73	3,83	1,25
1 Woche Hunger: Endgewicht . . .	251,0	= 93,3 g	73,99	19,91	0	1,60	1,03	0,09	0,20	9,85	1,22	3,10	1,69	1,13
Gewinn od. Verlust	—14,5	= -4,34 g	—0,60	—3,74	±0	+0,85	+1,02	+0,09	±0	—3,43	—0,38	—0,37	—2,14	—0,12
1 kg des Durchschn.-Gewichtes = 258,3 g, verbrauchte pro Hungertag	—	—2,4	—0,33	—2,07	±	+0,47	+0,56	+0,05	±	—1,89	—0,21	+0,20	—1,18	—0,07
Tiere 1, 4, 7 . . .	615,5	37 % = 227,74 g	172,92	54,82	0	1,73	0,02	—	0,46	30,77	3,71	6,33	8,88	2,92
2 Wochen Hunger: Endgewicht . . .	539,5	= 211,50 g	169,41	42,09	0	4,44	0,63	0,21	0,53	17,87	3,17	7,83	5,08	2,33
Gewinn od. Verlust	—76,0	= -16,24 g	—3,51	—12,73	±0	+2,71	+0,61	+0,21	+0.07	—12,90	—0,54	+1,50	—3,80	—0,59
1 kg des Durchschn.-Gewichtes = 577,5 g, verbrauchte pro Hungertag	—	—2,01	—0,43	—1,58	±	+0,34	+0,08	+0,05	+0,01	—1,60	—0,07	+0,19	—0,47	—0,07
Tiere 5, 6, 8 . . .	880,5	37 % = 325,79 g	247,37	78,42	0	2,48	0,03	—	+0,65	44,01	5,31	9,06	12,71	4,17
3 Wochen Hunger: Endgewicht . . .	675,4	= 301,20 g	244,6	56,60	0	3,01	0,30	0,30	0,93	29,77	5,72	9,93	3,61	3,01
Gewinn od. Verlust	—205,1	= -54,59 g	—2,77	—21,82	±	+0,53	+0,27	+0,30	+0,28	—14,24	+0,41	+0,87	—9,10	—1,16
1 kg des Durchschn.-Gewichtes = 777,5 g, verbrauchte pro Hungertag	—	—1,51	—0,18	—1,33	—	+0,02	+0,04	+0,02	+0,02	—0,81	+0,02	+0,04	—0,56	—0,07

Wir wenden uns zu gleicher Betrachtung den Tieren ständiger Bewegung aber gegenüber Box salpa carnivorer Lebensweise zu.

Box boops. Zu unseren Versuchen standen uns drei Tiere zur Verfügung.

Ihre Anfangsgewichte betrugen je	50 g	40 g	16,5 g,
die Hungerzeit betrug.	7 Tage	33 Tage	33 Tage,
das Endgewicht betrug	41,5 g	33,2 g	11,9 g,
der Verlust stellte sich daher auf	8,5 g	6,8 g	4,6 g,
ausgedrückt in Prozenten des Anfangsgewichts .	17 %	17 %	27,9 %.

Es wogen:

	Magen- u. Darm-inhalt g	Magen und Darm g	Herz g	Leber g	Muskeln g	Rest g
Tier, 41,5 g schwer	—	1,90	0,066	0,291	18,5	20,74
„ 33,2 g „	—	1,79	0,061	0,271	14,1	16,99
„ 11,9 g „	—	0,71	0,054	0,102	5,2	5,9

Hieraus ergibt sich eine prozentige Verteilung, bezogen auf das Endgewicht:

	Magen- u. Darm-inhalt %	Magen und Darm %	Herz %	Leber %	Muskeln %	Rest %
Für das Tier 41,5 g .	—	4,6	0,16	0,70	44,6	49,9
„ „ „ 33,2 g .	—	5,4	0,18	0,82	42,5	51,1
„ „ „ 11,9 g .	—	6,0	0,28	0,86	43,7	49,2
Im Durchschnitt aller Tiere	—	5,3	0,21	0,79	43,6	50,1
Im Durchschnitt der Tiere 33,2 g u. 11,9 g	—	5,7	0,23	0,84	43,1	50,13

Die Analyse liess erkennen in der Muskelsubstanz:

	Wasser %	Trocken-substanz %	A I %	A II %	A III %	A IV %
Des Tieres 41,5 g	71,70	28,30	—	—	2,7	
Der Tiere 32,2 g u. 11,9 g	76,56	23,44	Spuren	1,50	0,12	Spuren

	Albu-mosen %	Eiweiss-rest %	Extrakt %	Leim %	Fett %	Asche %
Des Tieres 41,5 g	Spuren	9,48	6,93	5,46	2,30	1,48
Der Tiere 33,2 g u. 11,9 g	Spuren	8,92	6,44	4,86	1,29	1,31

Unverkennbar ist hier die Abnahme von Fett und Eiweiss, ja, man möchte meinen, letzteres auf dem Wege zur Verwertung im Körper erkennen zu können.

So unsicher es sein mag, für den Ablauf des Stoffverbrauches im Hunger nur auf ein Tier angewiesen zu sein, um diesen Vorgang im Beginn der Hungerzeit — erste Woche — verfolgen zu können, so wollen wir doch, mehr der Vollständigkeit wegen, die Bilanz des Verbrauches auch für dieses Tier ausführen.

	Muskel	Wasser g	Trockensubstanz g	A I g	A II g	A III g	A IV g
Anfangsgewicht 50 g	48,6 % = 23,3 g	17,6	5,7	0,01	0,40	0,01	0,03
Endgewicht 41,5 g	= 18,5 g	13,26	5,24	—	—	—	0,5
Gewinn oder Verlust - 8,5 g .	= -4,8 g	- 4,34	- 0,46	- 0,01	- 0,40	- 0,01	+ 0,47
1 kg des mittleren Gewichtes, 45,8 g verbrauchte pro Tag	- 14,9 g	- 13,5	- 1,4	- 0,03	- 1,25	- 0,03	+ 1,47

	Albumosen g	Myosin und Eiweissrest g	Extrakt g	Leim g	Fett g	Asche g
Anfangsgewicht 50 g	0,01	2,45	0,74	0,61	1,11	0,33
Endgewicht 41,5 g .	0,01	1,75	1,28	1,01	0,42	0,27
Gewinn oder Verlust - 8,5	± 0	- 0,70	+ 0,54	+ 0,40	- 0,69	- 0,06
1 kg des mittleren Gewichtes, 45,8 g, verbrauchte pro Tag	± 0	- 2,18	+ 1,7	+ 1,25	- 2,18	- 0,2

Führen wir die gleiche Rechnung für die Tiere mit 33 Hungertagen auf, so finden wir:

	Muskel	Wasser g	Trocken-substanz g	A I g	A II g	A III g	A IV g
Anfangsgewicht 56,5 g	47,6 % = 27,46 g	10,74	6,71	0,003	0,47	0,003	0,03
Endgewicht 45,1 g	= 19,3 g	14,78	4,52	Spuren	0,29	0,02	Spuren
Gewinn oder Verlust 11,4 g . .	= 8,16 g	- 5,97	- 2,19	+ 0,003	- 0,18	+ 0,017	- 0,03
1 kg des Durchschnittsgewichtes, 50,8 g, verbrauchte pro Tag	- 4,9 g	- 3,6	- 1,3	+ 0,002	- 0,11	+ 0,01	- 0,02

	Albumosen g	Myosin und Eiweissrest g	Extrakt g	Leim g	Fett g	Asche g
Anfangsgewicht 56,5 g	Spuren	2,88	0,71	0,91	1,31	0,39
Endgewicht 46,1 g .	Spuren	1,72	1,05	0,94	0,25	0,25
Gewinn und Verlust 11,4 g	± 0	- 1,16	+ 0,34	+ 0,03	- 1,06	- 0,08
1 kg des Durchschnittsgewichtes, 50,8 g, verbrauchte pro Tag	± 0	- 0,7	+ 0,2	+,002	- 0,7	- 0,08

Stellen wir nunmehr die Rechnungen über Gewinn und Verlust der einzelnen Bestandteile für die verschiedenen Arten, geordnet nach Abteilungen, zusammen. Es gewannen oder verloren an Bestandteilen der Muskelsubstanz, je 1 kg Fische pro Hungertag, in g:

I. Carnivore Fische, mehr ruhend.

a) Scorpaena scropha.

Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
—0,4	—0,7	± 0	+ 0,02	— 0,04	+ 0,01	—0,02	—0,09	+0,01	—0,29	—0,3	-0,003
—0,68	—0,37	+ 0,03	—0,03	—0,03	—0,02	—0,02	—0,18	+0,04	- 0,09	—0,09	-0,002
— 0,1	— 0,34	+ 0,02	—0,04	— 0,03	+ 0,01	—0,01	—0,18	+0,001	—0,08	—0,05	—0,01
b) Scorpaena ustulata.											
—0,14	—0,10	± 0	+ 0,05	+0,025	—0,05	+ 0,05	—0,28	+ 0,04	+ 0,1	—0,06	± 0
Im Durchschnitt der Abteilung:											
—0,33	—0,39	+ 0,01	± 0	+0,019	—0,01	± 0	—0,16	+ 0,02	—0,09	—0,13	—0,004

Vorläufig von den gefundenen Zahlen absehend, wollen wir konstatieren, dass die einzelnen Eiweissarten im Vorzeichen bei der Art Scorpaena Scropha wechseln. Das scheint ein Beweis dafür, dass sie an dem Stoffwechsel einen lebhaften Anteil nehmen. Es macht den Eindruck, als ob das Myosin und der Eiweissrest die Quelle der sonstigen Eiweisse bilden, als ob vielleicht die einen in die anderen übergeführt werden. Die Albumosen sind im Verschwinden begriffen; verschwunden sind Teile von A III, zugenommen hat bei allen Tieren A I, zugenommen der Extrakt, zugenommen oder abgenommen A II, zugenommen oder abgenommen A IV, mit einem Worte: wir sehen Vorgänge sich abspielen, die der Begriff „Eiweiss" oder gar „Nh" bisher kaum ahnen liess.

II. Carnivore Fische, beweglich.

a) Scillium stellare.

Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
—1,2	—0,45	—0,06	—0,04	—0,01	—0,01	—0,02	—0,17	—0,11	+0,11	—0,05	—0,03
b) Sargus vulgaris.											
—0,13	—0,41	+ Spuren	—0,03	—0,06	+0,02	±0	—0,12	+0,07	—0,2	—0,08	—0,01
Im Durchschnitt der Abteilung:											
—0,67	—0,43	—0,03	—0,04	—0,03	+0,005	—0,01	—0,195	—0,05	—0,05	—0,07	—0,02

III. Fische in ständiger Bewegung.

a) Herbivore.

Wasser	Trockensubstanz	A I	A II	A III	A IV	Albumosen	Myosin u. Eiweissrest	Extrakt	Leim	Fett	Asche
—0,33	—2,07	±0	+0,47	+0,56	+0,05	±0	—1,89	—0,21	+0,20	—1,18	—0,07
—0,43	—1,58	±0	+0,34	+0,08	+0,05	+0,01	—1,60	—0,07	+0,19	—0,47	—0,07
—0,18	—1,33	±0	+0,04	+0,02	+0,02	+0,01	—0,81	—0,02	+0,04	—0,56	—0,07
Im Durchschnitt:											
—0,37	—1,66	±	+0,28	+0,22	+0,04	+0,01	—1,40	—0,09	+0,14	—0,74	—0,07

Wenn schon in Abteilung II gegenüber der von I eine kleine Zunahme im Verbrauch an Trockensubstanz sich ausdrückte, so wird diese in Abteilung III sehr wesentlich vermehrt. Der Verbrauch wächst wie 1 in Abteilung I : 1,1 in Abteilung II, wie 4,3 in Abteilung III, Herbivoren.

b) Carnivore.

Wasser	Trocken-substanz	A I	A II	A III	A IV	Albu-mosen	Myosin u. Eiweiss-rest	Ex-trakt	Leim	Fett	Asche
—13,5	—1,4	—0,03	—1,25	—0,03	+1,47	±0	—2,18	+1,7	+1,25	—2,18	—0,2
—3,6	—1,3	+0,002	—0,11	+0,01	—0,02	±0	—0,7	+0,2	+0,02	—0,7	—0,08
Im Durchschnitt:											
—8,6	—1,35	—0,014	—0,68	—0,01	+0,73	±0	—1,44	+0,95	+0,64	—1,44	—0,14
Im Durchschnitt Abteilung III:											
—4,46	—1,51	—0,007	—0,20	+0,015	+0,37	±0	—1,42	+0,43	+0,39	—1,09	—0,11

Wenngleich nun bei den carnivoren Fischen ständiger Bewegung der Wasserverbrauch aus der Muskelsubstanz bedeutend anwächst, so hält sich der Verbrauch an Trockensubstanz bei ihnen ungefähr auf gleicher Höhe, wie der der herbivoren dieser Abteilung. Gegenüber dem der carnivoren ruhigerer Lebensweise beträgt er immer noch, letztere = 1 gesetzt, 3,5.

Fassen wir den Eiweissverbrauch als etwas Einheitliches auf und zählen A I bis Myosin, Eiweissrest, zusammen, so beträgt er:

Bei Scorpaena scropha pro Kilogramm und Tag	0,22 g
„ „ ustulata „ „ „ „	0,14 g
Im Durchschnitt der Abteilung I . .	0,18 g
Bei Scillium stellare	0,31 g
„ Sargus vulgaris	0,19 g
Im Durchschnitt der Abteilung II . .	0,25 g
Bei Box salpa	0,87 g
„ „ boops	1,41 g
Im Durchschnitt der Abteilung III . .	1,14 g

Mit der Zunahme der Bewegung, d. h. vermutlichen Kraftleistung, wächst der Eiweissverbrauch von 1 : 1,4 : 6,3.

Verfolgen wir in gleicher Weise den Fettverbrauch.

Es weisen auf: Scorpaena scropha	0,15 g
Scorpaena ustulata	0,06 g
Im Durchschnitt der Abteilung I . .	0,11 g
Bei Scillium stellare	0,05 g
„ Sargus vulgaris	0,08 g
Im Durchschnitt der Abteilung II . .	0,07 g

Bei Box salpa . . .	1,18 g 0,47 g 0,56 g	im Durchschnitt 0,77 g
Bei Box boops . . .	2,18 g 0,70 g	„ „ 1,44 g
Im Durchschnitt der Abteilung III . .		1,11 g

Es wächst daher in den Abteilungen der Fettverbrauch wie 1 : 0,64 : 10, trennen wir Abteilung III je nach den sie ausmachenden Arten, wie 1 : 7 oder 1 : 13. Der Fettverbrauch wächst also in ganz anderem Verhältnis wie der des Eiweissverbrauches. Letzterer ist stetiger; der Fettverbrauch bewegt sich nach diesen Mittelzahlen wechselnder. Es wäre möglich, dass die Dauer des Hungers auf den Stoffverbrauch in seiner Art und Menge einen Einfluss so ausübte, dass er die durch die Lebensart der Fische bedingten Verbrauche verdunkelte. Um dies zu untersuchen, wollen wir den Stoffverbrauch an Eiweiss und Fett zusammenstellen, ansteigend nach der Dauer des Hungers, und vorläufig von unseren Abteilungen absehen.

Es verbrauchte 1 kg Fisch pro Tag:

	Dauer der Hungerzeit	Eiweiss	Fett
Box salpa	7 Tage	0,81 g	1,18 g
„ boops	7 „	2,02 g	2,18 g
„ salpa	14 „	1,12 g	0,47 g
„ „	21 „	0,71 g	0,56 g
Scorpaena scropha	21 „	0,12 g	0,30 g
Scillium stellare	21 „	0,17 g	0,39 g
Box boops	33 „	0,82 g	0,70 g
Scillium stellare	35 „	0,40 g	0,01 g
Scorpaena ustulata	49 „	0,18 g	0,06 g
Scillium stellare	49 „	0,35 g	0,05 g
Scorpaena scropha	56 „	0,25 g	0,09 g
Sargus vulgaris	56 „	0,19 g	0,08 g
Scorpaena scropha	63 „	0,23 g	0,05 g
Das Mittel beträgt	39 Tage	0,67 g	0,53 g

Dieses Mittel erreichen Box salpa in 21 Tagen ungefähr, sehr wahrscheinlich Box boops in der mittleren Zeit. Teilen wir die Hungerzeit in drei Perioden, die in ihrer Länge sich verhalten wie 1 : 3 : 4, so zeigt sich:

	Durchschnittlich pro Kilogramm und Tag	
	Eiweiss	Fett
1. Periode 15 Tage, es werden verbraucht	0,83 g	0,79 g
2. „ 41 „ „ „ „	0,44 g	0,21 g
3. „ 58 „ „ „ „	0,22 g	0,07 g

so fällt der Eiweissverbrauch wie 1 : 0,5 : 0,25
der Fettverbrauch wie . . . . 1 : 0,3 : 0,1,

mit der Dauer des Hungers verringert sich der Stoffwechsel überhaupt, es wird der Fettverbrauch besonders verringert. Vergleichen wir die einzelnen Individuen der Abteilungen so weit wie möglich in dieser Richtung untereinander.

Ruhende Fische	Hungerzeit	Verbrauch pro Kilogramm und Tag	
		Eiweiss	Fett
Scorpaena scropha	21 Tage	0,12 g	0,30 g
„ „	56 „	0,25 g	0,09 g
„ „	63 „	0,23 g	0,05 g
„ ustulata	49 „	0,18 g	0,06 g
Durchschnitt .	47 Tage	0,19 g	0,12 g

Setzen wir den Verbrauch der 21 Tage hungernden Scorpaena und diese Zeitdauer = 1, so stellt sich das Verhältnis zum Durchschnitt der übrigen Tiere dieser Abteilung, 56 Tage Hungerzeit, 0,22 g Eiweiss, 0,07 g Fett.

Zeit	Eiweiss	Fett
1 : 2,6	1 : 2	1 : 0,23

Bei diesen Tieren steigt mit fortschreitender Dauer des Hungers also der Eiweisszerfall auf das Doppelte, der Fettverbrauch fällt auf 1/4.

Weniger ruhende Fische	Hunger-zeit	Verbrauch pro Kilogramm und Tag	
		Eiweiss	Fett
Scillium stellare	21 Tage	0,17 g	0,09 g
„ „	35 „	0,40 g	0,01 g
„ „	49 „	0,35 g	0,05 g
Sargus vulgaris	56 „	0,19 g	0,08 g
Durchschnitt .	40 Tage	0,28 g	0,06 g

Für diese Abteilung sind typisch im Verbrauch ein Mittel zwischen den beiden zuerst aufgeführten Scillium oder ein solches zwischen dem letzten Scillium und Sargus vulgaris. Versuchen wir auch hier für die zunehmende Dauer der Hungerzeit das Verhältnis im Eiweissverbrauch und für den des Fettes zu ermitteln, indem wir 21 Tage, 0,17 g Eiweiss und 0,09 g Fett je gleich 1 setzen, so betragen die entsprechenden Verhältniszahlen für den Durchschnitt der verbleibenden Tiere dieser Abteilung:

Zeit	Eiweiss	Fett
2,2	2	0,5

Bei ungefähr gleich ansteigender Hungerzeit gleichansteigender Eiweissverbrauch, Abfall des Fettverbrauches jedoch bis zur Hälfte.

Ständig sich bewegende Fische	Hunger-zeit	Verbrauch pro Kilogramm Fische und Tag	
		Eiweiss	Fett
Box boops	7 Tage	2,02 g	2,18 g
„ salpa	7 „	0,81 g	1,18 g
Durchschnitt .	7 Tage	1,42 g	1,59 g
Box salpa	14 Tage	1,12 g	0,47 g
„ „	21 „	0,71 g	0,56 g
„ boops	33 „	0,82 g	0,70 g
Durchschnitt .	23 Tage	0,88 g	0,58 g

Das Verhältnis des ersten zum zweiten Durchschnitte beträgt:

	Hunger-zeit	Verbrauch pro Kilogramm und Tag	
		Eiweiss	Fett
	1 : 3	1 : 0,62	1 : 0,27

Das heisst, mit der Zunahme der Hungerdauer fällt hier der Fettverbrauch auf $^1/_3$—$^1/_4$ des ursprünglichen, der Eiweissverbrauch auf $^2/_3$ des ursprünglichen.

In den ersten beiden Abteilungen steigert sich mit Dauer des Hungers der Eiweissverbrauch, hier fällt er ab; in allen dreien fällt der Fettverbrauch. Das Unterscheidende der Abteilungen ist die zu leistende Arbeit: sie nimmt nun sicher ab für die Abteilung III, denn je länger die Hungerzeit dauert, je geringer wird das zu bewegende Gewicht. Unsere Rechnungen beziehen sich alle zwar auf 1 kg, es fragt sich aber, wie oft und wie hoch dieses Kilogramm bewegt wird, und ob so die Arbeitsleistung nicht abnahm mit der Zeit. Wir kommen damit zu einer der Grenzen unserer Feststellungen. Andererseits ist auffallend, dass sowohl Miescher wie Atwater (s. S. 363 und 368) einen dem Eiweissverbrauch gegenüber wesentlich grösseren Verbrauch an Fett feststellen konnten.

Zweierlei unterscheidet nun ihre Beobachtungen von den unseren. Die Dauer der Beobachtung ist eine längere, das Beobachtungsmaterial ist ein anderes. Wir haben bei unserem Material gesehen, wie mit der Dauer des Hungers der Fettverbrauch abnimmt; das mag auch bei den Beobachtungen Miescher's und Atwater's der Fall gewesen sein. Das Material aber ist insofern grundverschieden, als ihre Beobachtungen auf fettreiche, die unseren auf fettarme Fische sich beziehen.

Es fragt sich daher noch, ob bei unserem Material vielleicht auch nach dieser Richtung ein Unterschied darzutun ist, so zwar, dass das Vorhandensein von mehr Eiweiss oder mehr Fett die Höhe des Verbrauchs beeinflusst.

Ordnen wir einmal ansteigend unser Material nach dieser Richtung, so ergibt sich:

Zu Beginn des Hungers besassen pro Kilogramm Muskel:

	Eiweiss	Fett	
Scillium stellare	115,2 g	8,8 g	Scillium stellare.
Scorpaena ustulata . . .	123,2 g	19,5 g	Sargus vulgaris.
Box boops	123,5 g	19,6 g	Scorpaena ustulata.
Scorpaena scropha . . .	128,3 g	19,8 g	„ scropha.
Box salpa	135,2 g	29,0 g	Box salpa.
Sargus	165,7 g	47,8 g	„ boops.
Durchschnitt .	128,5 g	25,5 g	

Es verläuft der Verbrauch an Eiweiss und Fett pro Kilogramm Körper und Hungertag:

	Eiweiss	Fett	
Scorpaena ustulata . . .	0,14 g	0,05 g	Scillium.
Sargus vulgaris	0,19 g	0,06 g	Scorpaena ustulata.
Scorpaena scropha . . .	0,22 g	0,08 g	Sargus vulgaris.
Scillium	0,31 g	0,15 g	Scorpaena scropha.
Box salpa	0,87 g	0,77 g	Box salpa.
„ boops	1,41 g	1,44 g	„ boops.

Man sieht also auch bei uns, dass, je mehr Fett vorhanden ist, je mehr davon verbraucht wird.

Deutlicher prägt sich dies vielleicht aus, berechnet man den täglichen prozentigen Verbrauch.

Es werden von 1 kg Körpergewicht verbraucht pro Hungertag, in Prozenten des Bestandes:

	Eiweiss	Fett	
Scorpaena ustulata . . .	0,112 %	0,31 %	Scorpaena ustulata.
Sargus vulgaris	0,114 %	0,41 %	Sargus vulgaris.
Scorpaena scropha . . .	0,171 %	0,60 %	Scillium stellare.
Scillium stellare	0,270 %	0,76 %	Scorpaena scropha.
Box salpa	0,643 %	2,00 %	Box salpa.
„ boops	1,14 %	3,00 %	„ boops.

Je grösser der Bestand an Fett ist, je grösser ist dessen Verbrauch, absolut und pronzentig bezogen auf den Bestand. Die Beobachtungen Miescher's und Atwater's stehen daher mit den unseren nicht in Widerspruch.

Vereinigen wir die Zahlen vorstehender Tabelle in der Richtung unserer Abteilungen, so zeigt sich:

Abteilung	I	0,142	0,535
„	II	0,192	0,505
„	III	0,892	2,500

Hier wächst nun mit der Arbeitsleistung
der Eiweissverbrauch an von 1 : 6,3
der Fettverbrauch an „ 1 : 4,7,
aber die Arbeitsleistung ist eben nur höher zu schätzen, nicht gemessen. Wir legen daher diesem Umstande keine beweisende Kraft bei.

Es erübrigt noch, einen Blick zu werfen auf das Verhalten der Eiweisskörper während des Hungers.

Wir sehen:

A I zunehmen bei Scorpaena scropha,
gleichbleiben bei Scorpaena ustulata,
abnehmen bei Scillium stellare,
zunehmen bei Sargus vulgaris,
zunehmen und abnehmen bei Box boops,
gleich abwesend bei Box salpa;

A II zunehmen und abnehmen bei Scorpaena scropha,
zunehmen bei Scorpaena ustulata,
abnehmen bei Scillium stellare,
abnehmen bei Sarqui,
zunehmen bei Box salpa,
abnehmen bei Box boops;

A III abnehmen bei Scorpaena scropha,
zunehmen bei Scorpaena ustulata,
abnehmen und zunehmen bei Scillium stellare,
abnehmen bei Sargus vulgaris,
zunehmen bei Box salpa,
abnehmen und zunehmen bei Box boops;

A IV zunehmen, abnehmen, zunehmen bei Scorpaena scropha,
abnehmen bei Scorpaena ustulata,
zunehmen und abnehmen bei Scillium stellare,
zunehmen bei Sargus vulgaris,
zunehmen bei Box salpa;
zunehmen und abnehmen bei Box boops,

Albumosen abnehmen bei Scorpaena scropha,
zunehmen bei Scorpaena ustulata,
abnehmen bei Scillium stellare,
zunehmen bei Sargus vulgaris,
gleichbleiben, zunehmen bei Box salpa,
gleichbleiben bei Box boops,

Myosin u.
Eiweiss-
rest abnehmen bei Scorpaena scropha
sowie allen anderen Tieren.

Innerhalb der von uns gebildeten Abteilungen ist eine Übereinstimmung in bezug auf Zu- oder Abnahme der einen oder anderen bestimmten löslichen Eiweissart nicht vorhanden; die Abnahme des unlöslichen Eiweisses hingegen ist eine allgemeine Erscheinung.

Ganz sicher können die löslichen Eiweisse zweierlei sein: Reste der noch aus der Nahrung herrührenden Eiweisse, zur Anlagerung an das Körpereiweiss bestimmt, oder Spaltungsprodukte des Körpereiweisses, einmal Produkte der progressiven, das andere Mal der regressiven Metamorphose.

Das erstere ist nach der langen Dauer des Hungers unwahrscheinlich.

Stellen wir uns den Gang schematisch dar, so ist bei einer Dauer des Hungers:

	7 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	21 Tage	21 Tage	33 Tage	35 Tage	49 Tage	49 Tage	56 Tage	56 Tage	63 Tage
A I	0	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	+
A II	+	—	+	—	+	+	—	—	—	+	—	—	—
A III	+	—	+	—	—	+	+	—	+	+	—	—	—
A IV	+	+	+	+	+	—	—	—	+	—	—	+	+
Albumosen . .	±	±	+	—	+	—	±	—	—	+	—	+	—

Mit der Dauer der Hungerzeit nimmt also das Vorkommen von A I zu, A II ab, A III nimmt vielleicht gegen Ende mehr zu als ab, A IV und die Albumosen nehmen mehr ab.

Fasst man die löslichen Eiweisse jedes Tieres für gleichwertig und untereinander vergleichbar auf, addiert, so erhält man graphisch folgendes Bild (Dauer des Hungers):

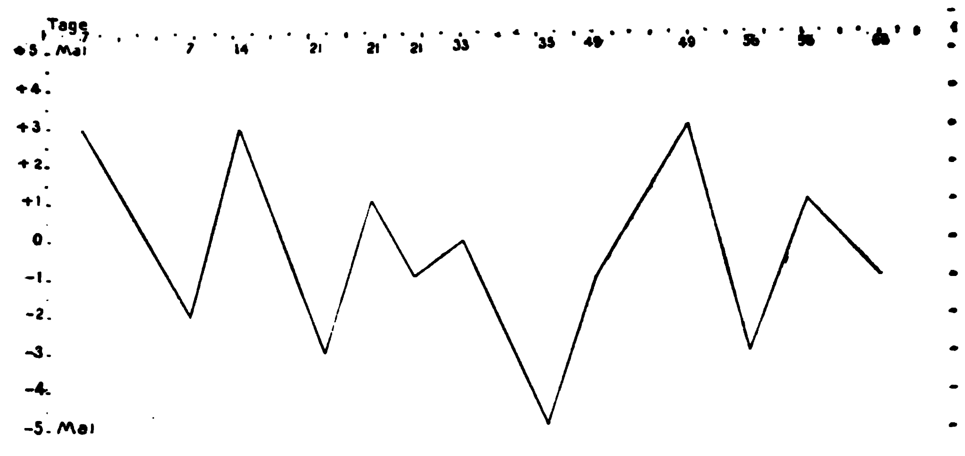


Fig. 2.

Ungefähr in der Mitte der Hungerzeit ist der Tiefstand des Vorhandenseins löslicher Eiweisse; es wäre also denkbar, dass bis dahin die löslichen Eiweisse Reste von Nahrungseiweiss der Zirkulation, die später vorkommenden Spaltungsprodukte des Myosins bezw. Eiweissrestes sind.

Vergleichen wir die einzelnen Abteilungen in bezug auf lösliche Eiweisse, so zeigt sich:

	A I	A II	A III	A IV	Albumosen
Abteilung I, ruhende Fische	+	±0	+	—	±0
„ II, beweglichere Fische	—	—	—	+	±0
„ III, stets sich bewegende Fische	0	+	+	+	+
„ IIIb	—	—	—	+	±
	—	—	±	+	+

Es steigt hiernach die Neigung, die löslicheren Arten des Eiweisses zu vermehren; es wächst dies Bestreben unter dem Einfluss der Arbeitsleistung. Man möchte glauben, dass es zu dieser besonders der Vermehrung des nur durch Säure mit Hitze fällbaren Eiweises bedürfe: A IV.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Arbeit zusammen.

Die Zusammensetzung der Muskulatur der Fische ist einmal eine periodisch wechselnde. Die Zusammensetzung hängt auch ab von dem Alter des Individuums, von der Ernährung und von der Laichzeit.

Der Hunger beeinflusst die Zusammensetzung so, dass der Muskel prozentig reicher an Wasser wird. Er wird prozentig ärmer an Trockensubstanz. Je reicher an Fett der Muskel war, je mehr verliert er daran im Vergleich zu dem Muskel von vornherein fettärmerer Fische. Nicht nur beim Rheinlachs, sondern auch bei anderen Fischen drückt sich der Hunger in einer Verminderung der Eiweisssubstanz aus. Die unlöslichen Eiweisssubstanzen vermindern sich, die löslichen können vermehrt sein, aber sie können sich ebenfalls vermindern. Die Ungleichheit aber dieser Eiweisse in physikalischer Beziehung legt die Vermutung nahe, dass auch ihr physiologischer Wert ein verschiedener ist. Die Arbeitsleistung in Verbindung mit Hunger scheint besonders geeignet, die Vermehrung löslicher Eiweisse im Muskel der Fische zu fördern.

Vorstehende Arbeit verdankt ihre Entstehung einem Aufenthalte während zweier Winter an der Stazione Zoologica in Neapel.

Herrn Geheimrat Professor Dr. Dohrn und dem Stabe seiner Mitarbeiter, deren langjährige Erfahrung dem Neuling in bezug auf Kenntnis der Fauna des Mittelmeeres eine Hülfe und eine Stütze war, statte ich auch an dieser Stelle für alle Unterstützung meinen Dank ab.

(Aus dem Laboratorium für medic. Chemie der k. Universität zu Odessa.)

Ueber die oxydativen Leistungen der thierischen Gewebe.

Dritte Mittheilung.

Von

An. Medwedew.

In dieser Mittheilung, deren frühere Veröffentlichung durch verschiedene Umstände verhindert wurde, berichte ich zunächst über einige neue Versuche, gehe sodann zu einer in gedrängter Kürze abgefassten systematischen Darstellung aller von mir erlangten Resultate über, um ein mehr oder weniger volles Bild des zu studirenden Processes zu ermöglichen.

Als Untersuchungsmaterial dienten mir — wie bei den in meinen vorhergehenden Mittheilungen[1]) angeführten Arbeiten — Auszüge resp. Extracte des Lebergewebes. Die Anordnung der Versuche, die Bezeichnung der Oxydationsgemische und die Bestimmung der Salicylsäure waren im Allgemeinen dieselben wie früher.

I. Ueber die Natur des in der Leber enthaltenen Oxydationsfermentes.

In einer interessanten Arbeit „Ueber das Aldehyde oxydirende Ferment der Leber und Nebenniere“ stellt sich M. Jacoby[2]) die Aufgabe, das uns interessirende Ferment der Leber zu isoliren. Bei fractionirter Fällung der Leberauszüge durch neutrale Salze erhielt er eine Substanz, welche folgende Eigenschaften aufwies: sie war im

1) Ueber die oxydativen Leistungen der thierischen Gewebe. Erste Mittheilung. Pflüger's Archiv Bd. 74. — Zweite Mittheilung. Pflüger's Archiv Bd. 81.

2) Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 30. 1900.

Wasser löslich, verlor ihre oxydativen Eigenschaften beim Kochen und unter dem Einfluss geringer Mengen freier Säuren und Alkalien; Alkohol, Tannin und essigsaures Uranyl fällten diese Substanz; durch Lösungen von schwefelsaurem Ammonium von bestimmter Concentration wurde dieselbe ausgesalzen; sie diffundirt nicht durch Membranen aus Pflanzenpergament und gibt in den Concentrationen, bei welchen sie ein ausgeprägtes Oxydationsvermögen in Bezug auf das Salicylaldehyd besitzt, keine Eiweissreactionen.

Auf Grund dieser Angaben glaubt Jacoby, dass der von ihm isolirte Körper, den er für ein wahres Ferment hält und in Anbetracht seiner Specifität „Aldehydase“ nennt, ein Colloidstoff sei, aber kein Eiweisskörper.

Nach eigenen Versuchen kann ich mich der Meinung Jacoby's nicht anschliessen. Bei der Erörterung der Frage, ob das zu untersuchende Oxydationsferment zu den Eiweisskörpern gehört oder nicht, diente mir als Criterium sein Verhalten zu proteolytischen Agentien, nämlich zum Trypsin. Hätte sich herausgestellt, dass das Leberferment seine Eigenschaften unter dem Einfluss von Trypsin verliert, so könnte man auf Grund dieser Thatsache mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass der Verlust der specifischen Eigenschaften des Leberfermentes unter diesen Bedingungen durch eine Zerstörung desselben hervorgerufen wird; und da das Trypsin ein Gruppenreagens auf Eiweisskörper ist, so würde die Zerstörbarkeit des Leberfermentes durch Trypsin — in Zusammenhang mit seinem Verhalten zu hohen Temperaturen — einen nicht zu unterschätzenden Beweis dafür geben, dass die „Aldehydase“ ein Eiweisskörper ist. Die Versuche haben in dieser Beziehung ein positives Resultat ergeben.

Versuch I.

Mittelst einer Lösung, welche in 100 ccm 1 g NaCl und 0,02 g Na_2CO_3 enthielt und mit Chloroform gesättigt worden war, wurde ein Auszug aus frischer Kalbsleber bereitet, in zwei gleiche Theile von der Zusammensetzung (0,16) 0,7 getheilt und bis zu der Temperatur des Versuches (38°) erwärmt.

Zu dem einen dieser Theile wurden 20 ccm eines nach Wittich bereiteten Glycerinauszuges der Pankreas hinzugefügt, zu dem anderen 20 ccm desselben Auszuges, welcher aber vorher, während einiger Minuten, auf 100° erwärmt worden war.

Darauf wurden den beiden Gemischen je 0,5 ccm Salicylaldehyd hinzugefügt, beide Gemische gut durchgeschüttelt und in einen Wärmeschrank gestellt, wo sie 18 Stunden bei 38° verblieben.

Die Zusammensetzung der Oxydationsgemische war also folgende:

A_2 .... (0,16) 0,7 + 0,5 ccm S.-A. + 20 ccm Glycerinpankreatin,

A_1 .... (0,16) 0,7 + 0,5 ccm S.-A. + 20 ccm Glycerinpankreatin vorher auf 100° erwärmt.

Es bildete sich Salicylsäure in Milligramm:

in A_1 79,

in A_2 . . . . 41.

Die Oxydationsfähigkeit des Auszuges verminderte sich unter dem Einfluss von Pankreatin auf 48 %.

Versuch II.

Mittelst derselben Extractionsflüssigkeit werden zwei gleiche Portionen von der Zusammensetzung (0,16) 0,7 zubereitet. In 220 ccm dieser Extractionsflüssigkeit wurde Grübler's Trypsin klar gelöst; 100 ccm der Lösung wurden in die erste Portion (A_2) gegossen; der übrige Theil der Trypsinlösung wurde aufgekocht, abgekühlt und der zweiten Portion (A_1) hinzugefügt; darauf wurde beiden Portionen je 1 ccm Salicylaldehyd hinzugesetzt. —

Die beiden Oxydationsgemische von der Zusammensetzung:

A_1 . . . . . (0,16) 0,7 + 1 ccm S.-A. + 100 ccm inactiver Trypsinlösung,

A_2 . . . . . (0,16) 0,7 + 1 ccm S.-A. + 100 ccm activer Trypsinlösung.

wurden in einen Thermostat bei 38° auf 72 Stunden gestellt.

Es bildete sich Salicylsäure in Milligramm:

in A_1 163,

in A_2 . . . . 106.

Die Oxydationsfähigkeit verminderte sich unter dem Einfluss von Trypsin auf 35 %.

In diesen Versuchen konnte das Trypsin bei Gegenwart von Salicylaldehyd und gleichzeitig mit der vor sich gehenden Oxydation dieser Substanz wirken. In dem folgenden Versuch wurde das Trypsin der Fermentlösung vor Einführung des Aldehydes in das Gemisch hinzugefügt; auf einen und denselben Auszug wirkte es das erste Mal während 18, das zweite Mal während 48 Stunden ein.

Versuch III.

Der Leberauszug wurde mittelst derselben Extractionsflüssigkeit zubereitet und in vier gleiche Theile von der Zusammensetzung (0,18) 0,6 getheilt.

Zweien dieser Theile (A_2, A_4) wurden je 50 ccm des Glycerinauszuges der Pankreas hinzugefügt, den beiden anderen (A_1, A_3) ebenfalls je 50 ccm desselben Auszuges, welcher aber vorher der Einwirkung einer Temperatur von ca. 100° ausgesetzt worden war. Alle vier Gemische wurden mit Chloroform gesättigt und in den Thermostat bei 38° gestellt.

Die Gemische:

A_1 . . . . (0,18) 0,6 + 50 ccm der inactiven Pankreatinlösung und

A_2 . . . . (0,18) 0,6 + 50 ccm der activen Pankreatinlösung

blieben im Thermostat während 18 Stunden; darauf wurde denselben je 1 ccm Salicylaldehyd hinzugesetzt.

Die Portionen:

A_3 . . . . (0,18) 0,6 + 50 ccm der inactiven Pankreatinlösung,

A_4 . . . . (0,18) 0,6 + 50 ccm der activen Pankreatinlösung

wurden während 48 Stunden digerirt und darauf denselben je 1 ccm Salicylaldehyd hinzugefügt.

Nach Zugabe des Salicylaldehyds wurden alle vier Gemische während vier Mal 24 Stunden digerirt.

Es bildete sich Salicylsäure in Milligramm:

in A_1 184,
in A_2 110,
in A_3 184,
in A_4 . . . . 0.

Es verminderte sich also die Oxydationsfähigkeit des Auszuges nach 18stündiger Wirkung des Pankreatins auf 40 %; nach 48stündiger Wirkung wurde sie vollständig aufgehoben.

Dieser Versuch in Zusammenhang mit den zwei vorhergehenden, lässt nur eine Erklärung zu, und zwar die, dass das Leberferment durch Trypsin zerstört wird. Man kann nicht annehmen, dass das Trypsin die Wirkung der „Aldehydase" nur unterdrückt, ohne dieselbe zu zerstören. Wenn dieses der Fall wäre, so würde die unterdrückende Wirkung des Trypsins gewiss unabhängig davon sein, wie lange das letztere in Berührung mit der „Aldehydase" blieb; und doch war nach 18stündiger Einwirkung des Trypsins die Oxydationsfähigkeit der Aldehydase nur abgeschwächt (40 %), nach 48stündiger aber vollständig aufgehoben. Man darf ferner nicht annehmen, dass die Wirkung des Glycerin-Pankreatins nicht vom Trypsin, sondern von irgend einem anderen Ferment abhängt; das relativ reine Trypsin Grübler's zeigte in dem zweiten Versuch dieselbe Wirkung, wie das Pankreatin, und doch enthielt dieses Präparat weder amylotisches noch lypolitisches Ferment und besass keine Wirkung auf Amygdalin.

Wenn nun die Aldehydase, wie dieses aus den angeführten Versuchen hervorgeht, durch Trypsin zerstört wird, so folgt daraus — in Zusammenhang mit der leichten Zerstörbarkeit derselben bei hohen Temperaturen — dass der Aldehydase die Eiweisskörpernatur zugeschrieben werden muss, — ein Schluss, der mit der Meinung Jacoby's in Widerspruch steht.

Das Verhalten der Aldehydase zum Trypsin ist noch insofern interessant, als dadurch vielleicht die Abwesenheit derselben in der

Pankreas erklärt werden kann. Bekanntlich konnten weder Salkowski und Jamagiwa einerseits, noch Abelous und Biarnès andererseits bei ihren Studien über die Vertheilung des Oxydationsfermentes im Organismus dasselbe in den Pankreasauszügen constatiren. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Aldehydase in diesen Auszügen sich vorfindet, jedoch sehr schnell durch das Trypsin zerstört wird.

II. Vergleichung der Oxydationsvorgänge des Salicylaldehyds in saurem und alkalischem Medium.

Bei orientirenden Versuchen, aus welchen die vorliegende Untersuchung entstand[1], wurden die Leberauszüge mittelst neutraler Kochsalzlösung (0,75 %) bereitet. Schon nach einigen Stunden Digerirens mit Salicylaldehyd im Thermostat reagirte das Oxydationsgemisch deutlich sauer auf Lackmus. Die saure Reaction wurde zweifellos durch Salicylsäure bedingt, denn, wie Controlversuche zeigten, behielten die neutralen Leberauszüge, die mit Chloroform gesättigt worden waren, ohne Salicylaldehyd, bei denselben Temperaturen (38°—40°), während einiger Tage ihre neutrale Reaction.

Bei diesen Bedingungen wurde gefunden, dass die Menge der sich bildenden Salicylsäure, bei der gegebenen Menge des Ferments, sowohl von der Menge des Salicylaldehyds als auch von dem Volumen des Gemisches abhängt. Es ist nämlich — für die gegebene Menge des Fermentes m — die Menge des Oxydationsproductes umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus dem Volumen des Gemisches und umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Menge des Aldehyds.

Diese Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I.

Die Menge des Fermentes	Die Menge des Salicylaldehyds	Das Volumen des Oxydationsgemisches	Die Menge der gebildeten Salicylsäure	Verhältniss
m	a	v	s	$s\sqrt{v} = s_1\sqrt{v_1}$
m	a	v_1	s_1	
m	a	v	s	$s\sqrt{a} = s_1\sqrt{a_1}$
m	a_1	v	s_1	

1) Ueber die Oxydationskraft der Gewebe. Pflüger's Arch. Bd. 65. 1896.

Ferner wurde gefunden, dass die Menge des Oxydationsproductes proportional dem Quadrat der Concentration des Fermentes zunimmt.

Es fällt nicht schwer, sich zu überzeugen, dass diese letzte Regelmässigkeit eine Folge der zwei ersten ist.

Die zwei ersten Regelmässigkeiten als bewiesen angenommen, wollen wir drei Oxydationsgemische folgender Zusammensetzung betrachten:

	Die Menge des Fermentes	Die Menge des Salicylaldehyds	Das Volumen des Gemisches
I	1	a	v
II	1	a_1	v_1
III	1	a	v_1

Es seien die Mengen der gebildeten Salicylsäure in diesen Gemischen: s, s_1, s_2.

Wenn die ersten zwei Regelmässigkeiten statthaben, so gelangen wir zu folgenden Verhältnissen:

$$s\sqrt{v} = s_2\sqrt{v_1}$$
$$s_1\sqrt{a_1} = s_2\sqrt{a}.$$

Daraus:

$$s\sqrt{av} = s_1\sqrt{a_1 v_1},$$

und nach einfacher Umbildung:

$$\frac{s}{v} : \frac{s_1}{v_1} = \frac{1}{v^2}\sqrt{\frac{a}{v}} : \frac{1}{v_1^2}\sqrt{\frac{a_1}{v_1}},$$

oder:

$$\frac{s}{v}\sqrt{\frac{a}{v}} : \frac{s_1}{v_1}\sqrt{\frac{a_1}{v_1}} = \frac{1}{v^2} : \frac{1}{v_1^2}.$$

Für eine und dieselbe Concentration des Aldehyds, d. h. bei $\frac{a}{v} = \frac{a_1}{v_1}$, z. B. für die Combination:

$$\begin{matrix} 1 & a & v \\ 1 & 2a & 2v, \end{matrix}$$

erhalten wir:

$$\frac{s}{v} : \frac{s_1}{v_1} = \frac{1}{v^2} : \frac{1}{v_1^2},$$

d. h. die Menge des Oxydationsproductes in der Volumeinheit ist dem Quadrat der Concentration des Fermentes proportional.

Die Möglichkeit, diese Regelmässigkeit aus den zwei ersteren abzuleiten, erscheint desshalb interessant, weil es nicht leicht ist, dieselbe direct durch den Versuch zu constatiren. In der citirten Arbeit sind vier Versuche angeführt, in welchen die Regelmässigkeit sich deutlich äussert; aber diese Versuche sind einer ganzen Reihe anderer entnommen, in welchen die Regelmässigkeit bei Weitem nicht so genau ausgedrückt war; später habe ich Versuche in dieser Richtung wiederholt und dabei stets dieselbe Unbeständigkeit der Resultate erhalten: in den einen Versuchen war die erwähnte Abhängigkeit sehr genau ausgedrückt, — in den anderen waren die Versuchsresultate nur annähernde.

Dagegen zeigen sowohl die Versuche mit variabelem Volumen des Reactionsgemisches als auch Versuche mit Aenderung der Concentration bloss von Salicylaldehyd die entsprechenden Regelmässigkeiten sehr deutlich und genau. Die Ursache der Schwankung der Resultate bei alleiniger Aenderung der Concentration des Fermentes ist mir nicht vollkommen klar.

Wenden wir uns jetzt zur Oxydation des Salicylaldehydes im alkalischen Medium. Versuche nach dieser Richtung wurden in folgender Mittheilung beschrieben. Die Leber wurde mittelst schwacher Kochsalzlösung extrahirt bei Gegenwart geringer Mengen von Na_2CO_3, die aber genügend waren, um dem Oxydationsgemische eine alkalische Reaction während der ganzen Digestionsdauer zu sichern.

In diesen Versuchen äusserten sich Verhältnisse ganz anderer Art. Die Menge der gebildeten Salicylsäure (bis zur völligen Erschöpfung der Oxydationsfähigkeit des Auszuges) ist der Concentration des Fermentes streng proportional (nicht aber dem Quadrat der Concentration) und ist unabhängig von der Concentration der zu oxydirenden Substanz; diese Verhältnisse finden aber nur dann statt, wenn die zu oxydirende Substanz diejenige Menge bedeutend übersteigt, welche überhaupt durch das gegebene Quantum des Fermentes oxydirt werden kann.

Zur Vervollständigung des Vergleiches will ich in Folgendem Versuche anführen, welche beweisen, dass im alkalischen Medium das Volumen des Gemisches ebenfalls keinen Einfluss auf die Menge des Oxydationsproductes ausübt. In diesen Versuchen diente als Extractionsflüssigkeit eine Lösung, die in 100 ccm 1 g NaCl und 0,04 g Na_2CO_3 enthielt und mit Chloroform gesättigt war.

Versuch I.

Die Zusammensetzung der Oxydationsgemische:

		Volumen des Gemisches
A_1	(0,15) 0,6 + 2 ccm S.-A.	0,6 Liter,
A_2	{(0,15) 0,6} 1,8 + 2 ccm S.-A. . . .	1,8 „

Die Dauer des Versuches: 70 Stunden. Temperatur: 38°.

Es bildete sich Salicylsäure in Milligramm:

in A_1 118,
in A_2 . . . . 120.

Versuch II.

Die Zusammensetzung der Oxydationsgemische:

		Volumen des Gemisches
A_1	(0,15) 0,6 + 0,5 ccm S.-A.	0,6 Liter,
A_2	{(0,15) 0,6} 1,8 + 0,5 ccm S.-A. . .	1,8 „

Die Dauer des Versuches: 68 Stunden. Temperatur: 38°.

Es bildete sich Salicylsäure in Milligramm:

in A_1 . . . . 116.
in A_2 . . . . 116.

Versuch III.

Die Zusammensetzung der Oxydationsgemische:

		Volumen des Gemisches
A_1	(0,07) 0,6 + 1,5 ccm S.-A.	0,6 Liter,
A_2	{(0,07) 0,6} 1,2 + 1,5 ccm S.-A. . .	1,2 „

Die Dauer des Versuches: 50 Stunden. Temperatur: 38°.

Es bildete sich Salicylsäure in Milligramm:

in A_1 40,
in A_2 . . . . 36.

Das Volumen des Reactionsgemisches in alkalischem Medium übt also keinen Einfluss aus auf die Menge des Oxydationsproductes, — folglich ein ganz anderes Verhalten als in saurem Medium.

Die Regelmässigkeiten, welche für die Reaction sowohl in alkalischem als auch in saurem Medium gefunden wurden, sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle II.

	Menge des Fermentes	Menge des Salicylaldehydes	Volumen des Gemisches	Menge des Oxydationsproductes: in saurem Medium	Menge des Oxydationsproductes: in alkal. Medium
Combination I.	m	a	v	s	p
	m	$n \cdot a$	v	$s_1 = \frac{s}{\sqrt{n}}$	$p_1 = p$
Combination II.	m	a	v	s	p
	m	a	$n \cdot v$	$s_1 = \frac{s}{\sqrt{n}}$	$p_1 = p$
Combination III.	m	a	v	s	p
	$n \cdot m$	a	v	$s_1 = n^2 s$	$p_1 = np$

In dieser Tabelle bezeichnen s, s_1 und p, p_1 die Maximalmengen der Salicylsäure, welche sich in Gegenwart von gegebenem Quantum des Fermentes bilden, d. h. diejenigen Grenzwerthe, nach deren Erreichung die Oxydationsfähigkeit des Fermentes sich als erschöpft erweist. Man muss annehmen, dass das Ferment dabei zerstört oder inactivirt wird.

Was nun die Regelmässigkeiten in alkalischem Medium anbetrifft, so sind sie im Wesentlichen ganz verständlich. Die Verhältnisse zwischen p und p_1, bei allen in der Tabelle angeführten Combinationen sind eine directe Folge der Thatsache, dass eine gegebene Menge des Fermentes fähig ist, eine ganz bestimmte Menge des Aldehyds zu oxydiren.

Was aber die Bedingungen des Stillstandes der Reaction in saurem Medium anbelangt, so erweisen sich die letzteren als bedeutend complicirter. Dabei muss man vor Allem in Betracht ziehen, dass im Allgemeinen, wenn alle anderen Bedingungen gleich sind (Gleichheit der Reactionsvolumina, gleiche Concentrationen des Fermentes und der zu oxydirenden Substanz), s (die Menge des Oxydationsproductes in saurem Medium) immer kleiner als p (die Menge des Oxydationsproductes in alkalischem Medium) ist. Man darf also vermuthen, dass der Stillstand der Reaction in saurem Medium nicht dann eintritt, wenn die Oxydationsfähigkeit des Fermentes erschöpft ist, sondern schon früher, in Folge irgend eines störenden Einflusses der Säure, die sich während des Processes bildet.

Ausserdem ist der Betrag der Umwandlung um so geringer, je stärker die Concentration der zu oxydirenden Substanz ist (Combination II). Kurz, der Stillstand der Reaction wird in diesem Falle nicht durch einen Factor, wie in alkalischem Medium, hervorgerufen, sondern durch die Wechselwirkung verschiedener Einflüsse.

Welcher Art muss diese Wechselwirkung sein? Ist es vielleicht möglich, aus den gefundenen Zahlenverhältnissen auf den Mechanismus dieser Wechselwirkung zu schliessen? — Bevor wir zu diesen Fragen übergehen, ist es nothwendig, die Frage nach der Geschwindigkeit der zu studirenden Reaction bei verschiedenen Bedingungen zu erforschen, was im nächsten Abschnitte geschehen wird.

III. Ueber die Geschwindigkeit des Oxydationsprocesses bei verschiedenen Concentrationen des Aldehyds.

Wenn der Wirkung des Gewebsauszuges eine solche Menge von Salicylaldehyd unterliegt, welche wesentlich diejenige Menge überschreitet, die von der im Extracte enthaltenen Fermentmenge noch oxydirt werden kann, so ist sowohl die Geschwindigkeit der Oxydation als auch die Geschwindigkeit der Erschöpfung der Oxydationsfähigkeit proportional der Quadratwurzel aus der Concentration der zu oxydirenden Substanz. Unter diesen Bedingungen kann, wie in der zweiten Mittheilung gezeigt wurde, die Reactionsgeschwindigkeit so ausgedrückt werden:

$$\frac{dx}{dt} = k\sqrt{A}\,(a-x) \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1)$$

Hier bezeichnet:

A — die ganze vorhandene Menge Salicylaldehyds,

a — diejenige Menge Aldehyds, welche durch die gegebene Fermentmenge oxydirt werden kann bis zur vollständigen Erschöpfung der Oxydationsfähigkeit derselben,

x — diejenige Menge Aldehyds, welche in dem seit dem Anfange der Reaction verstrichenen Zeitraume (x) oxydirt wurde,

$\frac{dx}{dt}$ — ist dann die Geschwindigkeit des Salicylsäurebildung.

Durch dieselbe Gleichung kann man auch die Geschwindigkeit der Inactivirung des Ferments ausdrücken, wenn man durch m — die im gegebenen Extracte enthaltene Fermentmenge bezeichnet.

Die Gleichung gestaltet sich dann folgendermassen:

$$\frac{dx}{dt} = k\sqrt{A}\,(m-x) \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1');$$

x — bezeichnet hier die Fermentmenge, welche in der Zeit t vom Beginne des Versuches inactivirt wurde.

In der ersten Mittheilung war ausserdem die Reactionsgeschwindigkeit unter solchen Bedingungen studirt, wenn das Aldehyd dem Extracte in Mengen beigefügt wurde, die wesentlich geringer waren als diejenigen, welche von der vorhandenen Fermentmenge oxydirt werden können. Dann wird die Reactionsgeschwindigkeit durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$\frac{dx}{dt} = k\,(a-x)^2 \quad . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \quad (2),$$

während die Geschwindigkeit der Inactivirung des Fermentes so darzustellen wäre:

$$\frac{dx}{dt} = k\,(m_a - x)^2 . \; . \; . \; . \; . \; , \; . \; . \quad (2')$$

a, t und x haben hier dieselbe Bedeutung wie im ersten Falle, m_a — bezeichnet die Fermentmenge, welche bei der Oxydation von der Menge a-Aldehyd inactivirt wird.

Im zweiten Falle ist die Geschwindigkeit in jedem Moment der Reaction proportional dem Quadrate der Concentration der zu oxydirenden Substanz, im ersten Falle dagegen der Quadratwurzel aus der Concentration. Im zweiten Falle verläuft die Reaction im Verhältnis zum Ferment — bimoleculär, im ersten — monomoleculär.

Wie ist diese Verschiedenheit des Reactionsverlaufes für einen und denselben Process zu verstehen?

Dieser Frage kann eine relativ einfache Erklärung gegeben werden.

In der zweiten Mittheilung waren Angaben darüber gemacht worden, dass der Oxydation des Salicylaldehyds eine vorherige Verbindung des Ferments mit der zu oxydirenden Substanz vorangeht und dass das Zustandekommen dieser Verbindung eine unerlässliche Bedingung ist, ohne welche die Oxydation nicht vor sich gehen kann.

Dieses im Auge behaltend, wollen wir die Oxydationsbedingungen des Aldehyds bei verschiedenen Concentrationen desselben besprechen.

Erster Fall: Die Reaction findet im schwach alkalischen Medium statt; die vorhandene Menge Salicylaldehyds ist eine wesentlich geringere als die, welche durch die gegebene Fermentmenge oxydirt werden kann.

Nennen wir A — das Verbindungsgewicht des Aldehyds und F — das Verbindungsgewicht des Fermentes; bezeichnen wir ferner die Verbindung beider Substanzen, welche wir, der Einfachheit wegen, als reinen Additionsvorgang ansehen wollen, durch FA. —

Da im gegebenen Falle mehr Ferment vorhanden ist, als durch die vorhandene Menge Aldehyds gebunden werden kann, so wird, wenn

M_a — die Masse des Aldehyds und

M_F — die Masse des Fermentes ist, die Masse der Verbindung $FA = M_a + M'_F$, wobei $M'_F < M_F$; mit anderen Worten, zur Bildung der Verbindung FA wird die ganze vorhandene Menge des Aldehyds und nur ein Theil der vorhandenen Fermentmenge verbraucht werden; in der Oxydationsfähigkeit wird kein freies Aldehyd, wohl aber ein Ueberschuss des freien Fermentes sein $= M_F - M^1{}_F$.

Im besprochenen Falle verläuft, wie der Versuch lehrt, die Reaction bimoleculär, worauf hin man annehmen muss, dass nicht eine Oxydation der Producte FA, sondern der Systeme $(FA + FA)$ stattfindet. Es ist einleuchtend, dass die Entstehung solcher Systeme mit einer Geschwindigkeit vor sich gehen soll:

$$\frac{dx}{dt} = k\,(a - x)^2,$$

wo a — die ganze vorhandene Menge des Aldehydes bezeichnet.

Da nun die Erscheinung im Ganzen bimoleculär verläuft, so müssen wir annehmen, dass von den drei Phasen des Processes nur eine, und zwar die zweite, Bildung des Condensationsproductes oder Complexes $(FA + FA)$ mit messbarer Geschwindigkeit vor sich geht, die erste und dritte Phase aber praktisch als Momentreactionen aufzufassen sind.

Zweiter Fall. Die Reaction geht in alkalischem resp. neutralem Medium vor sich; die vorhandene Menge Salicylaldehyd übersteigt wesentlich die Menge, welche von der vorhandenen Fermentmenge oxydirt werden kann.

Nennen wir:

M_F — die Fermentmenge,

M_a — die Menge des Aldehyds,

so müssen wir bei den gegebenen Verhältnissen die Menge der Verbindung FA mit $M'_a + M_F$ bezeichnen, wo $M'_a < M_a$, weil für Bildung dieser Verbindung die ganze vorhandene Fermentmenge und nur ein geringer Theil der vorhandenen Aldehydmenge verbraucht werden. Der Versuch lehrt, dass die Oxydationsgeschwindigkeit proportional der Quadratwurzel aus der Concentration des Al-

dehyds ist. Diese Thatsache war durch die Voraussetzung erklärt[1]), dass das Aldehyd schwach ionisirt sei, und dass als active Masse desselben der ionisirte Theil functionire, welcher, entsprechend dem Ostwald'schen Verdünnungsgesetze, proportional der Quadratwurzel der Concentration ist.

Der besprochene Fall wird erklärlich, wenn man annimmt, dass die Oxydation im Systeme $FA + A$ vor sich gehe; die Oxydationsgeschwindigkeit wird dann gleich sein der Entstehungsgeschwindigkeit dieses Systemes, d. h. proportional der Masse FA und der activen Masse — A; für die Zeit — t kann dieselbe durch folgende Gleichung ausgedrückt werden:

$$\frac{dx}{dt} = k \sqrt{A}\ (m - x), \text{ wo}$$

m — die ganze vorhandene Fermentmenge ist,

oder:

$$\frac{dx}{dt} = k \sqrt{A}\ (a - x), \text{ wo}$$

a — die mit dem Fermente gebundene Aldehydmenge ist.

Dementsprechend können die Ergebnisse des Versuches einfach durch folgende Voraussetzung erklärt werden:

Vorherige Bildung der Verbindung FA und darauf folgendes Entstehen des Complexes $FA + A$; das Aldehyd wird erst nach Eintritt in diese letzte Verbindung oxydirt, und die Oxydationsgeschwindigkeit des Aldehyds wird proportional sein der Entstehungsgeschwindigkeit von $FA + A$.

Selbstverständlich muss im gegebenen wie auch im ersten Falle die Bildung der Systeme $FA + FA$ neben den Systemen $FA + A$ vor sich gehen.

Es ist aber einleuchtend, dass die Entstehungsgeschwindigkeit von $FA + FA$ verschwindend klein sein muss im Vergleich zur Entstehungsgeschwindigkeit von $FA + A$; deshalb wird auch die Geschwindigkeit der ganzen Reaction durch die Geschwindigkeit des letzten Prozesses bedingt werden.

Zusammenfassend, können wir den ganzen Vorgang folgendermaassen präcisiren:

1. Das Ferment bildet mit der zu oxydirenden Substanz eine präliminäre Verbindung (FA).

---

1) Zweite Mittheilung, Abschnitt II und III.

2. Letztere reagirt weiter entweder nach dem Typus:

$$FA + FA \rightarrow F_2A_2$$

oder nach dem Typus: $FA + A \rightarrow FA_2$.

Die Oxydationsgeschwindigkeit wird durch die Entstehungsgeschwindigkeit dieser condensirten Systeme bedingt. Beim Ueberschuss des Fermentes bilden sich die Systeme $(FA + FA)$, und die Geschwindigkeit dieses Processes ist proportional dem Quadrate der Concentration der zu oxydirenden Substanz; beim Ueberschuss der letzteren, wobei sich hauptsächlich die Systeme $(FA + A)$ bilden, wird die Entstehungsgeschwindigkeit proportional der activen Masse des Aldehyds, d. h. proportional der Quadratwurzel aus der Concentration des letzteren sein.

3. In beiden Fällen verläuft die Oxydation des Salicylaldehyds bimoleculär, d. h. nach dem Schema:

$$2\,R <^{OH}_{COH} + O_2 = 2\,R <^{OH}_{COOH},$$

und in beiden Fällen findet die Oxydation erst dann statt, nachdem die zu oxydirende Substanz in den Bestand der condensirten Systeme des einen oder anderen Typus eingetreten war, d. h. die Oxydation verläuft stets intramoleculär.

IV. Oxydationsbedingungen im sauren Medium.

Im zweiten Abschnitte dieser Mittheilung waren vergleichende Angaben über die Oxydation des Salicylaldehyds bei Einwirkung von „Leberferment“ in saurem und alkalischem Medium gemacht worden. In alkalischem Medium und bei Gegenwart eines grossen Ueberschusses des Aldehyds erfolgt die Inactivirung des Fermentes nach Oxydation einer bestimmten Menge des Aldehyds, unabhängig von der ursprünglichen Masse desselben, d. h. bei der gegebenen Menge des Fermentes geben die Massen: $a_1, a_2, a_3 \ldots$ Aldehyd eine und dieselbe (bestimmte) Menge (p) Salicylsäure. Anders gestalten sich die Verhältnisse in saurem Medium: hier ist — bei der gegebenen Menge des Fermentes — die Menge des Oxydationsproductes um so geringer, je mehr von der zu oxydirenden Substanz vorhanden ist, und zwar bildet die gegebene Menge des Fermentes bei den Mengen:

$a_1, a_2, a_3 \ldots\ldots$ Salicylaldehyds,

$s_1, s_2, s_3 \ldots\ldots$ Mengen Salicylsäure,

wobei $s_1\sqrt{a} = s_2\sqrt{a_2} = s_3\sqrt{a_3} = \ldots\ldots$

d. h. die Menge des Oxydationsproductes ist umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Concentration der zu oxydirenden Substanz.

Allem Anscheine nach wird die Inactivirung des Fermentes und das dadurch bedingte Stillstehen der Reaction durch eine eigenartige Wechselwirkung zwischen der gebildeten Säure und der ganzen vorhandenen Menge des Aldehyds hervorgerufen.

Auf Grund der früher festgestellten Verhältnisse und unter Annahme einiger speciellen Voraussetzungen kann man sich den Mechanismus der Reaction folgendermaassen vorstellen.

Hierbei hat man vor allen Dingen mit folgender Beobachtung zu rechnen: wenn die gegebene Menge des Fermentes — bei der Menge der zu oxydirenden Substanz, die $= A$ ist — in alkalischem Medium einen Theil des letzteren — p und in saurem Medium einen Theil desselben — s oxydirt, so ist unter sonst gleichen Bedingungen $s < p$.

Dieses kann davon abhängen, dass in saurem Medium das Ferment nicht nur durch die Oxydation des Aldehyds — wie solches im alkalischen Medium der Fall ist — inactivirt wird, sondern auch noch durch andere Reactionen, die in alkalischem Medium nicht vor sich gehen können. Von dieser Voraussetzung gehe ich bei den folgenden Betrachtungen aus.

Im vorigen Abschnitt war gezeigt worden, dass das Aldehyd mit dem Fermente eine vorläufige Verbindung eingeht — FA_2, und dass erst nach dem Entstehen dieser Verbindung eine intramoleculäre Oxydation des Aldehyds und gleichzeitig eine Inactivirung des Fermentes statthaben. Da beim Eintritt in diese Verbindung das Aldehyd die Fähigkeit zur Oxydation erhält, so kann man diese Verbindung eine active nennen, und wir wollen dieselbe durch FA_2 *activ* bezeichnen. In dieser Verbindung befinden sich zwei Aldehydgruppen in solchem Zustande, welcher einen Uebergang möglich macht:

$$- C\begin{matrix}\diagup O \\ \diagdown H\end{matrix} \rightarrow - C\begin{matrix}\diagup O \\ \diagdown OH.\end{matrix}$$

Diese Gruppen sind also entweder gar nicht mit einander verbunden — wohl aber nur mit dem Fermente —, oder wenn sie mit einander verbunden sind, so jedenfalls nicht durch Vermittelung des Sauerstoffs, sondere der Kohlenstoffatome.

Was nun die Verhältnisse in saurem Medium anbetrifft, so kann man wohl annehmen, dass auch hier eine vorläufige Verbindung:

$$FA + A_n = FA_{n+1}$$

stattfindet, dass aber — dank dem Einflusse der Säure — zwischen den Aldehydgruppen in diesem Falle eine andere Gruppirung bestehen kann als im alkalischen Medium: die Aldehydgruppen sind im gegebenen Falle durch die Sauerstoffatome verbunden, was die Möglichkeit der Oxydation der Aldehydgruppen ausschliesst. Aus diesem Grunde erweist sich die Verbindung des Aldehyds mit dem Fermente als inactiv: FA_n *inact.*

Man kann z. B. annehmen, dass — dank der Gegenwart der Säure — sich eine inactive Verbindung bildet, in welche drei Moleküle Aldehyd eintreten, analog dem Paraldehyd:

$$F \cdot A + A_2 = F \cdot A_3.$$

Wenn man annimmt, dass die eine oder die andere inactive Verbindung unter dem Einfluss der Säure entsteht und folglich auch mit einer Geschwindigkeit, die proportional der Concentration der Säure ist, so kommt man zu Schlüssen, die dem Versuche entsprechen.

In der That, im sauren Medium nehmen wir schliesslich doch die Bildung von zweierlei Verbindungen des Fermentes mit der zu oxydirenden Substanz an — oxydable und inoxydable — resp. active und inactive:

$$FA_2 \text{ act. und } FA_n \text{ inact. (oder } FA_3 \text{ inact.).}$$

Mit welcher Geschwindigkeit gehen diese beiden Processe vor sich?

Mögen m und a die entsprechenden Mengen des Fermentes und des Aldehyds bezeichnen; nehmen wir an, dass in der Zeit t vom Anfange der Reaction sich die Menge x Salicylsäure gebildet habe, wobei αx Aldehyd oxydirt und die Menge μx des Fermentes inactivirt werden. Nehmen wir weiter an, dass im Laufe des Zeitelementes δt sich die Menge $\delta_1 x$ der Verbindung FA_2 *act.* gebildet habe, nach dem Schema:

$$FA + A = FA_2 \text{ act.} \quad . \; . \; . \; . \; . \quad (1),$$

so haben wir, im Einklange damit, was im vorhergehenden Abschnitte über die Geschwindigkeit der Bildung dieser Verbindung gesagt war:

$$\delta_1 x = k \cdot f(m - \mu x) \cdot \sqrt{a - \alpha x} \cdot \delta t \quad . \; . \; . \quad (1'),$$

wo k der Geschwindigkeitscoëfficient des Processes (1), $f(m - \mu x)$ — eine unbekannte Function der vorhandenen Masse des Fermentes sind. Möge schliesslich im selben Zeitraume — δt, unter Einwirkung der Säure, sich die Menge — $\delta_2 x$ der Verbindung FA_3 *inact.* nach dem einen der folgenden Schemata gebildet haben:

$$FA_2 \text{ act.} + A = FA_3 \text{ inact.}$$

oder

$$FA + A_2 \rightarrow FA_2 \text{ act} + A \rightarrow FA_3 \text{ inact} \quad . \; . \quad (2).$$

Da diese Verbindungen unter dem Einflusse der Säure entstehen, die Menge der letzteren aber im Laufe der Reaction allmählich anwächst, so muss auch der Geschwindigkeitscoëfficient des Processes (2) mit dem Fortschreiten der Reaction beständig grösser werden. Wir nahmen an, dass im Zeitraume t, vom Anfange der Reaction gerechnet, die Menge der gebildeten Säure $= x$ ist, folglich muss der Geschwindigkeitscoëfficient des Processes (2) durch k_2x ausgedrückt werden, wo k_2 eine Constante ist. Greifen wir ausserdem zu der durchaus berechtigten Voraussetzung, dass die Geschwindigkeit des Processes (2) sowohl von der Masse des Fermentes als auch von der Menge des Aldehyds abhängt, so haben wir folgenden Ausdruck für die Menge der Verbindung $F \cdot A_2$ *inact*, die sich im Zeitraume δt gebildet hat:

$$\delta_2 x = k_2 x \cdot f(m - \mu x) \cdot (a - \alpha x) \cdot \delta t \quad . \quad . \quad (2'),$$

wobei $f(m - \mu x)$ wieder die unbekannte Function der Masse des Fermentes bezeichnet.

Wenn der Process (2) nicht stattfinden würde, so wäre die Menge des Salicylaldehyds, welche im Zeitraume δt zur Oxydation kommen würde, gleich $\delta_1 x$; Dank dem Processe (2) entzieht sich ein gewisser Theil $\delta_2 x$ der Verbindung $F \cdot A_2$ *act* der Oxydation und verwandelt sich in die inactive Verbindung $F \cdot A_2$ *inact*; es bleibt für den Zeitraum δt als oxydationsfähig die Menge δx, entsprechend der Gleichung:

$$\delta x = \delta_1 x - \delta_2 x,$$

d. h. gemäss (1') und (2'):

$$\delta x = \left\{ k_1 \sqrt{a - \alpha x} - k_2 x \, (a - \alpha x \right\} \cdot f(m - \mu x) \cdot \delta t.$$

Hieraus ergibt sich die Oxydationsgeschwindigkeit:

$$\frac{\delta x}{\delta t} = \left\{ k_1 \sqrt{a - \alpha x} - k_2 x \, (a - \alpha x) \right\} \cdot f(m - \mu x).$$

Da es sich hier um die Versuche handelt, in denen Aldehyd in grossem Ueberschuss vorhanden war, und wo nur ein sehr geringer Theil desselben (1—5 %) der Oxydation unterworfen wurde, so kann die Grösse αx, die im Vergleich zu a sehr gering ist, vernachlässigt werden. Dann bekommen wir für die Reactionsgeschwindigkeit folgenden Ausdruck:

$$\frac{\delta x}{\delta t} = (k_1 \sqrt{a} - k_2 x a) \cdot f(m - \mu x).$$

Aus näherer Betrachtung dieser Formel ist ersichtlich, dass die Reaction zum Stillstand kommt, wenn der Coëfficient bei $f(m - \mu x)$ gleich 0 ist.

Dann haben wir:

$$k_1 \sqrt{a} - k_2 x a = 0.$$

Daraus ergibt sich:

$$x \sqrt{a} = \frac{k_1}{k_2} = k,$$

wo k — eine Constante ist, oder

$$x = \frac{k}{\sqrt{a}};$$

d. h. **beim Stillstand der Reaction muss die Menge der gebildeten Salicylsäure (für die gegebene Menge des Fermentes) umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Concentration der zu oxydirenden Substanz sein.**

Die von uns gemachten Voraussetzungen führen also zu dem Resultate, das anfangs empirisch festgestellt war[1]).

Ausser der soeben besprochenen Eigenthümlichkeit der Oxydationsprocesse in saurem Medium, macht sich noch eine andere bemerkbar, die darin besteht, dass die Menge des Oxydationsproductes nicht streng proportional der Concentration des Fermentes — wie im alkalischen Medium —, wohl aber annähernd proportional dem Quadrate der Concentration ist. Zur Erklärung dieser Verhältnisse sind weitere Untersuchungen und Thatsachen, über welche ich zur Zeit noch nicht verfüge, nöthig.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussbetrachtungen.

1. Es war gezeigt, dass beim Extrahiren des Lebergewebes mit schwachen Salzlösungen — neutralen und schwach alkalischen — Auszüge erhalten werden, welche die Fähigkeit besitzen, Oxydation des Salicylaldehyds zu bedingen (in Uebereinstimmung mit Jaquet, Salkowski und Jamagiwa, Abelous et Biarnès, M. Jacoby). Da in wässerigen Lösungen derselben Salze und bei denselben Temperaturbedingungen das Salicylaldehyd weder durch den atmo-

1) Erste Mittheilung, Abschnitt III und „Ueber die Oxydationskraft der Gewebe". Dieses Archiv Bd. 65. 1896.

sphärischen noch durch den gelösten Sauerstoff oxydirt wird, so ist es wohl erlaubt, anzunehmen, dass in den Gewebeauszügen besondere (specielle) Bedingungen vorliegen, welche die Oxydation dieser Substanz begünstigen. Die Erforschung dieser Bedingungen ergab folgende Thatsachen:

a) Die Oxydationsfähigkeit des Auszuges wird durch Kochen desselben aufgehoben, worauf zuerst von Jaquet hingewiesen worden ist.

b) Die Oxydationsfähigkeit wird geschwächt oder ganz aufgehoben, wenn der Auszug der Einwirkung von Trypsin unterworfen wird. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass die Oxydationsleistung des Gewebeauszuges bedingt wird durch das Vorhandensein eines oder einiger Eiweisskörper in demselben.

c) Die Oxydationsfähigkeit des Auszuges wird nicht aufgehoben, wenn der Auszug mit Chloroform gesättigt wird. Solche mit Chloroform gesättigte Auszüge behalten ihre Oxydationsfähigkeit sehr lange[1]).

Da in den Auszügen unter diesen Bedingungen sich eigenartige Processe der Antodigestion (Salkowski) abspielen können, so ist es einleuchtend, dass die Oxydationsfähigkeit der Gewebeauszüge nicht an diese Processe gebunden ist.

Sie kann daher nicht erklärt werden durch den „dynamischen" Zustand des Auszuges, sondern muss in Zusammenhang mit einen gewissem oder gewissen Stoffen gebracht werden, die in dem Auszuge in bestimmter Menge vorhanden sind und sich weder qualitativ noch quantitativ verändern durch irgend welche Processe, die sich in dem sich selbst überlassenen Extracte abspielen können.

d) Die active Substanz des Auszuges, die sich in einem sich selbst überlassenen Extracte Tage lang erhält, verliert ihre oxydirende Wirkung sehr bald bei Gegenwart von Salicylaldehyd. Die gegebene Menge der activen Substanz, welche letztere wir als Ferment bezeichnen wollen, verliert nach der Oxydation einer bestimmten (beschränkten) Quantität des Aldehyds ihre Oxydationsfähigkeit: die Oxydation hört auf, und das

1) Längere als sechstägige Versuche wurden nicht angestellt, aber man darf annehmen, dass die Haltbarkeit der Auszüge eine relativ unbegrenzte ist.

Ferment wird trotz der Gegenwart grosser Mengen der zu oxydirenden Substanz unwirksam; es wird also ganz zerstört oder inactivirt. Wir wollen diesen Zustand des Fermentes einen inactivirten nennen, da die Frage, ob das Ferment eventuell zerstört wird, in dieser wie auch in den vorhergehenden Mittheilungen von uns nicht erörtert wurde.

2. Es erwies sich, dass die Menge der Salicylsäure, welche bei Einwirkung des Fermentes gebildet wird, von verschiedenen Bedingungen abhängt, die auch Gegenstand der Untersuchung waren. Es wurde untersucht, welchen Einfluss auf die Ausbeute des Oxydationsproductes die Concentration des Fermentes und der zu oxydirenden Substanz im Zusammenhang mit den allgemeinen Bedingungen des Mediums haben, in welchem die Reaction vor sich geht. Die hierbei erhaltenen Resultate lassen sich folgendermaassen gruppiren.

Erster Fall. Der Wirkung des Gewebeauszuges wird eine solche Quantität Salicylaldehyd unterworfen, welche wesentlich die Oxydationsfähigkeit der im Extracte enthaltenen Fermentmenge überschreitet. Der Auszug hat beim Beginne der Digestion neutrale Reaction, folglich vollzieht sich der Oxydationsprocess bei beständig anwachsender Acidität des Mediums (in Abhängigkeit von der sich bildenden Salicylsäure).

Unter diesen Bedingungen wächst die Menge des Oxydationsproductes mit der Concentration des Fermentes und fällt mit der Concentration der zu oxydirenden Substanz, und zwar ist die Menge des Oxydationsproductes auf eine Volumeneinheit des Reactionsgemisches umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Concentration der zu oxydirenden Substanz und annähernd proportional dem Quadrate der Concentration des Fermentes.

Bei einer und derselben Menge des Fermentes tritt — im gegebenen Falle — ein Stillstand der Reaction nach der Bildung bestimmter Mengen von Säure ein.

So bilden sich bei den Mengen Aldehyds

$$a_1, a_2, a_3 \ldots .$$

Mengen Säure

$$s_1, s_2, s_3 \ldots .,$$

wobei folgende Beziehungen Platz haben:

$$s_1 \sqrt{a_1} = s_2 \sqrt{a_2} = s_3 \sqrt{a_3} \ldots .$$

Zweiter Fall. Analog dem ersten Falle wird in die Fermentlösung ein grosser Ueberschuss Aldehyd eingeführt, der die Oxydationsfähigkeit des Fermentes weit überschreitet, nur verläuft die Reaction die ganze Zeit in schwach alkalischem (resp. neutralem) Medium.

Unter solchen Verhältnissen ist der ganze Werth der sich bildenden Säure streng proportional der Concentration des Fermentes und hängt nicht von der Concentration der zu oxydirenden Substanz ab. Im gegebenen Falle gibt eine und dieselbe Menge des Fermentes zum Schluss der Reaction, d. h. bis zum vollständigen Erschöpfen der Oxydationsfähigkeit, eine und dieselbe Menge Säure, unabhängig von der Concentration des Aldehyds.

3. Es war ferner untersucht worden, mit welcher Geschwindigkeit die Oxydation des Salicylaldehyds vor sich geht, wenn dieselbe in schwach alkalischem resp. neutralem Medium stattfindet.

Untersucht wurden folgende Fälle:

a) Wenn in die Fermentlösung eine überschüssige Menge Aldehyd eingeführt wird. In solchem Falle ist die Oxydationsgeschwindigkeit proportional der Quadratwurzel aus der Concentration des Aldehyds. Da nun die Oxydation mit der Inactivirung des Fermentes zusammenhängt, so kann die Inactivirungsgeschwindigkeit durch folgende Gleichung ausgedrückt werden:

$$\frac{dx}{dt} = k\sqrt{a - \alpha x} \cdot (m - x),$$

wo m — die Menge des Fermentes,
a — die Menge der zu oxydirenden Substanz,
x — die Menge des Fermentes, welche im Zeitraum — t inactivirt wurde,
αx — die während dieser Zeit entstandene Menge Salicylsäure,
k — der Geschwindigkeitscoëfficient.

b) In die Fermentlösung wird eine kleine Quantität Aldehyd gebracht, geringer als diejenige, welche durch die vorhandene Fermentmenge oxydirt werden kann.

In diesem Falle ist die Oxydationsgeschwindigkeit proportional dem Quadrate der Concentration der zu oxydirenden Substanz:

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x)^2,$$

wobei a — die angewandte Menge Aldehyd,

x — die Menge desselben, welche im Laufe des Zeitraumes — t oxydirt ward, und

k — den Geschwindigkeitscoëfficient bezeichnen.

4. Die sub 3a, 3b, sowie sub 2 beschriebenen Verhältnisse sind erst dann verständlich, wenn wir annehmen, dass die zu oxydirende Substanz mit dem Fermente eine präliminäre Verbindung eingeht. Und zwar muss man annehmen, dass hier eine allmähliche, stufenweise Bildung von immer mehr und mehr complicirteren Verbindungen stattfindet. Anfangs reagiren das Ferment-F und das Aldehyd-A nach dem Schema:

$$F + A = FA \quad . \; . \; . \; . \; . \; . \; . \quad (1)$$

Sodann sind zwei Möglichkeiten gegeben: Tritt in die Verbindung FA die ganze vorhandene Menge des Aldehyds, wie solches bei geringen Mengen desselben der Fall ist, so findet eine weitere Reaction statt nach dem Schema:

$$FA + FA = F_2A_2 \quad . \; . \; . \; . \; . \; . \quad (2),$$

wenn aber das Aldehyd im grossen Ueberschusse vorhanden ist, so findet neben dieser Reaction noch eine andere statt, nach dem Schema:

$$FA + A = FA_2 \quad . \; . \; . \; . \; . \; . \quad (3).$$

Die nach dem Schema (1) vor sich gehende Reaction verläuft mit grosser Geschwindigkeit, und nur die Reactionen (2) und (3) verlaufen langsam. Hierbei ist ohne Weiteres klar, dass die Geschwindigkeit der Reaction (2) proportional dem Quadrate der Concentration des Aldehydes sein muss, wie solches bei entsprechenden Versuchen auch thatsächlich gefunden wurde.

Nimmt man an, dass an der Reaction (3) nur die ionisirten Moleküle des Aldehydes betheiligt sind, so muss dieselbe, entsprechend dem Ostwald'schen Verdünnungsgesetze, mit einer Geschwindigkeit, die proportional der Quadratwurzel aus der Concentration desselben ist, vor sich gehen, was auch für die entsprechenden Versuchsbedingungen constatirt wurde.

Ferner ist klar, dass, wenn der Oxydation nur der durch das Ferment gebundene Theil unterliegt, die Menge des Oxydationsproductes proportional der Menge dieser Verbindung (FA_2) sein wird. Da diese Menge (FA_2) ihrerseits proportional der Fermentmenge ist, so muss die Ausbeute der Reaction beim Ueberschusse von Aldehyd proportional der Concentration des Fermentes und unabhängig von der Concentration des Aldehyds sein.

Bei der Oxydation in saurem Medium müssen wir, wie solches im Abschnitte V betont wurde, die Bildung noch complicirterer Verbindungen annehmen: ausser den präliminären Verbindungen FA und FA_2 finden hier unter dem Einflusse der Säure noch folgende Reactionen statt:

$$FA_2 + A \rightarrow FA_3,$$

oder:

$$FA + A_2 \rightarrow FA_2 + A \rightarrow FA_3,$$

wobei die sich bildenden Verbindungen, dank den eigenthümlichen Structurverhältnissen (Inactivirung der Formylgruppen) eine intramolekuläre Oxydation des Aldehyds nicht zulassen.

Diese Voraussetzung führt, wie im Abschnitte V gezeigt wurde, zu quantitativen Verhältnissen, die schon sub 2 erörtert sind.

5. Die Hypothese von dem Entstehen präliminärer Verbindungen des Fermentes mit der zu oxydirenden Substanz führt zu folgenden Schlüssen:

a) Wie aus den sub 2 und 3 mitgetheilten Resultaten ersichtlich, geht der Oxydationsprozess, ungeachtet der verschiedenen kinetischen Typen der zu erforschenden Reaction, stets unter Betheiligung zweier Moleküle des Aldehyds vor sich, da die intramolekuläre Oxydation, im Sinne der Hypothese, nur in den Verbindungen FA_2 oder F_2A_2 zu Stande kommt.

Folglich ist der Mechanismus der Oxydation, als solcher, aller Wahrscheinlichkeit nach, immer derselbe; verschieden sind, in Abhängigkeit von äusseren Bedingungen, nur die Mechanismen der Activirung der zu oxydirenden Substanz.

b) Die Oxydationsgeschwindigkeit muss unabhängig vom Ueberschuss des Sauerstoffes sein, da, im Sinne der Hypothese, die Geschwindigkeit des ganzen Prozesses nicht von der eigentlichen Oxydationsgeschwindigkeit abhängt, sondern von der Geschwindigkeit, mit welcher sich die präliminären Verbindungen FA_2 oder F_2A_2 bilden. Diese Angabe wurde ebenfalls durch den Versuch bestätigt (Erste Mittheilung, VI).

6. Aus dem bisher Mitgetheilten ergibt sich, dass die Bildung präliminärer Verbindungen des Fermentes mit der zu oxydirenden Substanz unbedingt nothwendig ist, damit die Oxydation selbst zu Stande kommen kann, und dass ferner die Oxydation (intramolekuläre) der Substanz dann ein-

tritt, wenn diese Verbindungen eine gewisse Complicirtheit erlangt haben. Die ersteren Verbindungen FA sind noch nicht oxydationsfähig, und erst in den Verbindungen FA_2 oder F_2A_2 gewinnt das Aldehyd die Fähigkeit, oxydiert zu werden.

Schon früher hatte ich Gelegenheit, meine Ueberzeugung auszusprechen, dass der Oxydationsmechanismus sowohl im untersuchten Falle, als auch bei den im Organismus verlaufenden Oxydationsprozessen in der Hauptsache darin besteht, dass im Organismus Vorrichtungen zur Utilisation des Wasserstoffes der zu oxydirenden Substanzen vorhanden sind. Das Fixiren von Sauerstoff auf der zu oxydirenden Substanz ist, nach dieser Ansicht, eine unbedingte Folge der Elimination des Wasserstoffes; durch Sauerstoff werden die durch Entfernung des Wasserstoffes frei gewordenen Affinitäten gesättigt. Dass im untersuchten Falle der Oxydationsmechanismus dieser Vorstellung wirklich entspricht, wird durch die oben angeführte Thatsache, dass der Oxydation zwei Moleküle Aldehyd unterliegen, bestätigt. Dieser Umstand setzt seinerseits wieder die Bildung von Anhydrid- oder Hyperoxydgruppen voraus, wobei der Wasserstoff der Formylgruppen eliminirt wird. Von diesem Standpunkte aus ist das Ferment eine Substanz, welche die Rolle eines „Verzehrers" des Wasserstoffes spielt und so zur Elimination des letzteren aus der zu oxydirenden Substanz beiträgt.

Wie ist denn das zu verstehen, dass der Uebertritt des Wasserstoffes von der zu oxydirenden Substanz zum Fermente erst dann stattfindet, wenn die Verbindung des Fermentes mit der zu oxydirenden Substanz schon eine gewisse Complicirtheit erreicht hat?

Allem Anscheine nach kann das Ferment den Wasserstoff erst dann utilisiren, wenn letzterer in den complicirten Verbindungen welche wir mit FA_2 und F_2A_2 bezeichnet haben, eine bestimmte Tension erreicht hat, was in der Phase FA noch nicht der Fall ist, oder aber die Ansammlungsgrenze des Wasserstoffes wird durch stöchiometrische Verhältnisse bedingt. Welche von den beiden Erklärungen angenommen werden muss, hängt natürlich davon ab, wie sich die weiteren Verhältnisse für den aus der zu oxydirenden Substanz eliminirten Wasserstoff gestalten werden. Wenn letzterer sofort zu Wasser oxydirt wird, so ist es klar, dass der Wasserstoff im Moleküle, welches eine Verbindung des Fermentes mit der zu oxydirenden Substanz darstellt, eine bestimmte Tension erreichen

muss, die grösser ist als dieselbe im Wasser. Wenn wir uns dagegen das Ferment als eine Substanz, die hydrogenisirt werden kann, eventuell, als ungesättigte Verbindung vorstellen, so wird die Nothwendigkeit einer bestimmten Anhäufung der zu oxydirenden Substanz einfach durch stöchiometrische Verhältnisse bedingt.

Wie dem auch sei, jedenfalls sind wir genöthigt, eine Tendenz des Fermentes zur Hydrogenisation anzunehmen; deshalb lassen sich die Wechselwirkungen zwischen demselben und der zu oxydirenden Substanz durch folgendes Schema wiedergeben:

$$F + 2R\cdot COH + O = FH_2 + \begin{matrix} R\cdot CO \\ R\cdot CO \end{matrix} > O.$$

oder:

$$F + 2R\cdot COH + O_2 = FH_2 + \begin{matrix} R\cdot CO\cdot O \\ \vdots \\ R\cdot CO\cdot O \end{matrix}$$

Selbstverständlich wurden durch dieses Schema die in Wirklichkeit statthabenden Verhältnisse nicht vollständig klargelegt, da durch dasselbe weder das weitere Schicksal des vom Fermente verbrauchten Wasserstoffes noch die Bildung der Verbindung des Fermentes mit der zu oxydirenden Substanz ausgedrückt werden, welch letztere Verbindungen wir, wie oben gezeigt wurde, annehmen müssen.

Wir sehen also schliesslich, dass die active Substanz in dem untersuchten Prozesse, welche zweifellos Eiweissnatur besitzt und eventuell als Ferment bezeichnet werden kann, in der einen oder anderen Weise als Wasserstoffverzehrer resp. Acceptor der zu oxydirenden Substanz wirkt. Hierbei bleiben aber noch folgende Fragen unbeantwortet.

Einmal die Frage von der Herkunft des an der Reaction betheiligten Sauerstoffes. Hier ist noch zu erörtern, ob es sich um den atmosphärischen, oder gelösten, resp. freien Sauerstoff handelt, oder ob der in der einen oder anderen Weise mit dem Fermente verbundene Sauerstoff in Betracht kommt, so z. B. der Peroxyd-Sauerstoff.

Im letzteren Falle würden wir es mit einer intramolekulären Wanderung des Sauerstoffes in den Verbindungen FA_2 oder F_2A_2 zu thun haben, und das Ferment würde hier neben anderen Functionen auch als Sauerstoffüberträger wirken.

Sodann bleibt noch zu beantworten, ob die Umwandlungen des Fermentes, welche bei der Hydrogenisation desselben Platz haben,

reversibel sind. Solange diese Frage nicht erledigt ist, haben wir, streng genommen, kein Recht, das Leberferment den näher untersuchten Enzymen zuzuzählen.

Thatsache ist, dass in unseren Versuchen, parallel der Oxydation des Substrates, die Inactivirung des Fermentes vor sich geht.

Hieraus folgt, dass der hydrogenisirte Zustand des Fermentes eine stabile Form ist, welche unter den Bedingungen, die bei unseren Versuchen Statt hatten, nicht rückgängig gemacht werden kann.

Aus dem Gesagten ist aber noch nicht zu schliessen, dass eine Reactivirung des Fermentes unmöglich wäre unter denjenigen Bedingungen, die den physiologischen näher kommen. —

(Aus der physiologischen Abteilung der zoologischen Station zu Neapel.)

Fortgesetzte Studien am Aplysienherzen (Dynamik, Kreislauf und dessen Innervation) nebst Bemerkungen zur vergleichenden Muskelphysiologie.

Von

Privatdozent Dr. **Walther Straub**, Leipzig.

(Mit 12 Textfiguren.)

Inhalt.

Meine früheren Untersuchungen[1]) am gleichen Objekt hatten zum Gegenstand die allgemeine Muskelphysiologie des Aplysienherzens. Es hatte sich auch hier ergeben, dass der Ventrikel dieses Herzens Änderungen der Anfangsspannung (= Füllung) mit gleichsinniger Änderung der Hubhöhen und Frequenz bei isotonischer Arbeit beantwortet. Die gleiche Abhängigkeit der Frequenz von der Wandspannung wurde vorher schon von Biedermann[2]) für das Helixherz festgestellt. Dieses Verhalten ist bekanntlich grundsätzlich verschieden von dem des Froschherzens, bei dem die Frequenz des Ventrikels unvariabel ist, während die Hubhöhe mit zunehmender Frequez sinkt [F. B. Hofmann[3])].

1) Pflüger's Arch. Bd. 86 S. 604. 1901.
2) Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 89 Abt. 3. 1884.
3) Pflüger's Archiv Bd. 84 S. 130. 1901.

Die vorliegende Untersuchung behandelt die dynamischen Verhältnisse des Organs. Auf die detaillierte Mitteilung der eingeschlagenen Technik kann ich verzichten, da das Thema ausführlich in einer speziellen Abhandlung behandelt ist[1]. Die Grundlage meiner Versuche ist die von O. Frank[2]) ausgearbeitete Dynamik des Froschherzens.

1. Verhältnis der Anfangsspannung zum Pulsvolum.

Die Versuchsanordnung war kurz derart, dass der Ventrikel seinen Inhalt in eine lange, graduierte und gegen die Horizontale in verschiedenen Winkeln neigbare Glasröhre hinein entleerte, wie Fig. 1 zeigt.

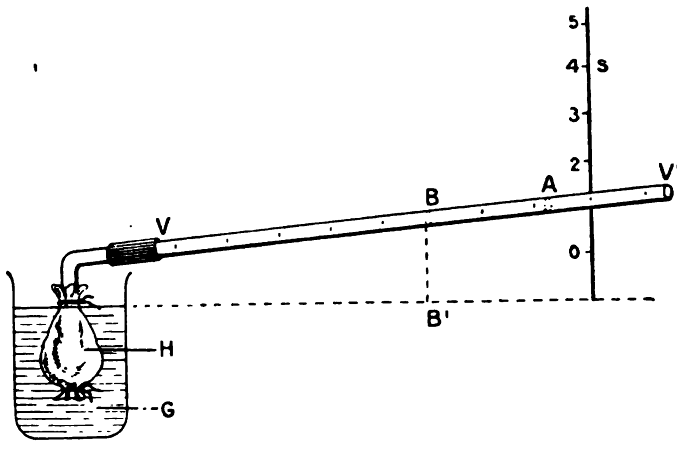


Fig. 1.

Der Herzventrikel (H) taucht in ein Gefäss G mit Aplysienblut ein; die Volumröhre $V—V'$ ist mit einem Stück Gummischlauch an die eigentliche Ventrikelkanüle angesetzt und hat hier ihren Drehpunkt; am freien Ende wird die Volumröhre an einer vertikalen Skala gehoben und gesenkt. Befand sich der Flüssigkeitsmeniskus in der Volumröhre im Momente der maximalen Systole in A, im Momente der maximalen Diastole in B, so war $A—B = x$ ccm das

1) Die in den Mitteilungen aus der zoologischen Station zu Neapel erscheinen wird.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 32 S. 370. 1895. — Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897 H. 11.

Pulsvolum und B—B' der zu diesem Volum gehörige Füllungsdruck = Anfangsspannung (Frank).

Aus vielen gleichartigen Versuchen sei folgender mitgeteilt.

Versuch 31. 10. Februar 1903.

I. Druck 0[1]) = 0,4 ccm H_2O. Füllung. Meniskus steht systolisch auf 12,8 cm (absolute Höhe des Meniskus über der Horizontalen B—B' der Fig. 1).

II. Druck 1 = 0,8 ccm H_2O.
Exkursionen: Diastolische Stellung des Meniskus 11,0 cm, systolische 12,8; jede vierte Systole-Diastole wird notiert.
11,0—12,0 konstant.

III. Druck 2 = 1,2 ccm H_2O.
Exkursionen: 8,5—12,0 cm 7,9—12,4 cm,
8,0—12,2 cm 7,8—12,5 cm,
8,0—12,3 cm 7,6—12,7 cm konstant.

IV. Druck 3 = 1,5 ccm H_2O.
Exkursionen: 6,1—12,5 cm,
5,8—12,7 cm,
5,8—12,9 cm konstant.

V. Druck 4 = 1,9 ccm H_2O.
Exkursionen: 4,9—12,5 cm,
4,7—12,5 cm konstant.

VI. Druck 5 = 2,0 ccm H_2O.
Exkursion: 4,0—12,4 cm konstant.

Die zu den Exkursionen in der Reihenfolge I—VI gehörigen Pulsvolumina bei erreichter Konstanz:

I = 0,0 ccm H_2O,	IV = 0,98 ccm H_2O,
II = 0,25 ccm H_2O,	V = 1,12 ccm H_2O,
III = 0,71 ccm H_2O,	VI = 1,18 ccm H_2O.

Der Versuch lässt sich in beiden Richtungen beliebig oft wiederholen; stets werden bei gleichen Höhen der Volumröhre die gleichen endlichen Konstanten erreicht.

Trägt man die Füllungsdrucke und zugehörigen Volumina in ein Koordinatensystem ein, so ergeben sich die Kurven: Fig. 2 (S. 432).

Bei der Art der Darstellung sind die Volumina B—C, B'—C' nicht in Kubikzentimetern, sondern als Längen der Volumröhre verzeichnet, um ein möglichst den Versuch wiedergebendes Bild zu liefern. Das augenfälligste Ergebnis ist das, dass mit zunehmenden Füllungsdrucken die Pulsvolumina wachsen, ohne dass innerhalb gewisser Grenzen die erreichten Grade der maximalen systolischen Zusammenziehungen geändert wären; denn die Kurve der systolischen

1) Der Druck 0 ist derjenige, bei dem das Herz eben stille steht.

Füllungen ist nahezu eine gerade Linie (*A B' B*). Die Kurve der Diastolen ist ebenfalls nahezu eine gerade. Mit anderen Worten: Die Pulsvolumina sind proportional den Anfangsspannungen; die Elastizität der Muskelzellen ist eine maximale, ihre Dehnbarkeit eine minimale.

Dies gilt für Anfangsspannungen innerhalb 2 ccm H_2O[1]. Bei grösseren Drucken leidet die Elastizität, und sinkt demnach das Pulsvolum (Fig. 3 *B'—C'* gegen *B—C*).

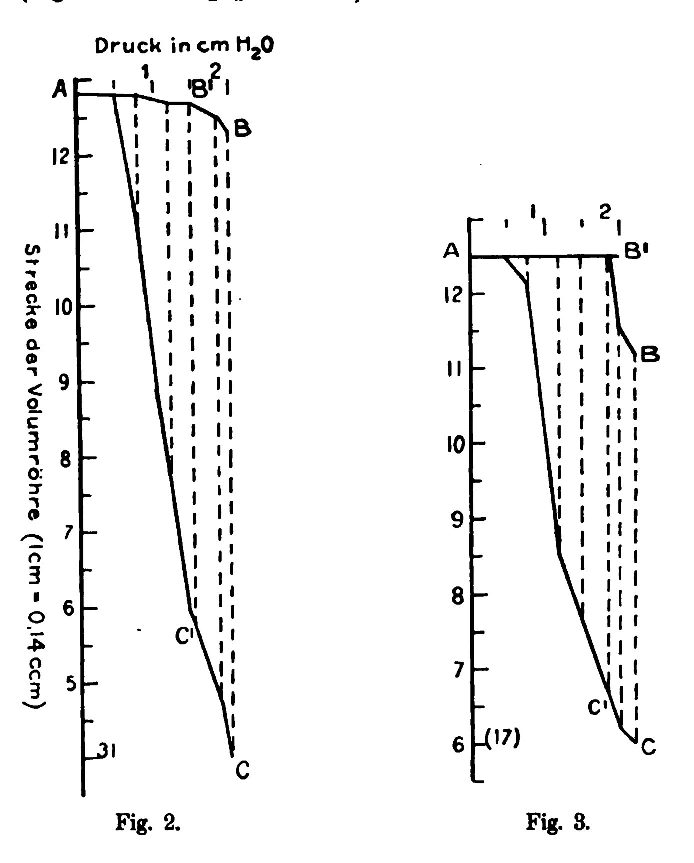


Fig. 2. Fig. 3.

Manchmal findet man auch Herzen, wie das in Fig. 4 repräsentierte, bei denen die vollkommene Elastizität nur für sehr geringe Druckwertbreite erhalten ist; dabei nimmt dann das Pulsvolumen nicht proportional den Anfangsspannungen zu, sondern kann sogar konstant bleiben (Fig. 4); solche Fälle gehören indes zu den Aus-

1) Der physiologisch in Betracht kommenden Breite der Füllungen.

nahmen und zeigen sich als solche auch schon durch ihre abnorm geringe absolute Kraft (s. u.).

Vom Standpunkte der vergleichenden Physiologie scheint mir dieses Verhalten der Dehnungskurve der isotonischen Maxima bemerkenswert. Sie verläuft allgemein mit viel grösserer Steilheit als die gleichsinnige des Froschherzventrikels. Das bedeutet für die Aplysien offenbar eine rein muskuläre Anpassung an Anforderungen, die in sehr grossem Spielraume gestellt werden können. Fick[1]) fand bekanntlich genau dasselbe Verhalten am Schliessmuskel der Anodonten, während das umgekehrte der Skelettmuskel zeigt. Ich werde darauf noch zurückzukommen haben.

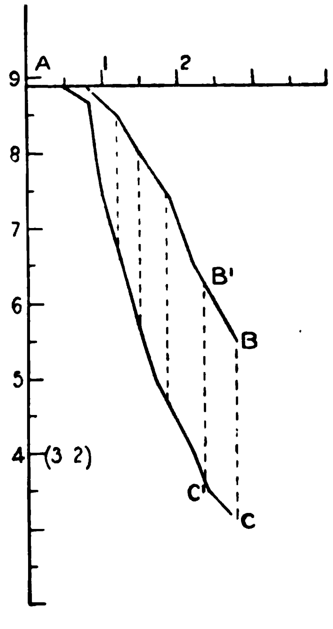


Fig. 4.

Bei dem in meiner Versuchsanordnung (Fig. 1) geübten sprungweisen Wechsel der Anfangsspannung erfolgt die Einstellung auf das dem neuen Druck zugehörige Pulsvolum nicht sofort, sondern allmählich. Diese Anpassung dauert bei geringen absoluten Werten der Anfangsspannung länger als bei hohen (siehe Versuch 31 III u. IV S. 431). Das Volumdefizit dieser ersten Pulsationen während der Anpassung beträgt übrigens kaum einige Prozente des der erreichten Konstanz.

Es ist mir wohlbekannt, dass in den mitgeteilten Versuchen das Herz nicht die Isotonie der mechanischen Definition besitzt, denn es hebt ja sein Volum zu stetig zunehmender Höhe. Richtiger würde man die Zuckungen Überlastungszuckungen mit stetig zunehmender Überlastung nennen. Da ich indes die Kurvenform nicht vergleichend berücksichtige und die Überlastungen weit entfernt sind von den Werten der isometrischen Maxima kleinster Füllungen, kann der theoretische Fehler vernachlässigt werden.

2. Isometrische Tätigkeit des Ventrikels.

Zur Verzeichnung des isometrischen Kurven des Ventrikels wurde meist eine Versuchsanordnung gewählt, bei der die Füllung des Herzens

1) Beitr. z. vergl. Physiol. der irritablen Substanzen. Braunschweig 1863.

durch Heberwirkung aus einem offenen Reservoir mit vergleichsweise sehr grosser Oberfläche geschieht[1]). Im Momente der maximalen Diastole wurde der Hahn des Verbindungsrohres in dem Reservoir geschlossen; dann erfolgte die nächste Systole ohne Längenänderung, d. h. isometrisch. Dies hat den Vorteil, dass während der ganzen Tätigkeit des Herzens der gleiche, leicht messbare hydrostatische Druck auf den Herzwänden lastet, der durch Heben und Senken des Reservoirs variiert werden kann. Bei offenem Hahn ist der angenähertste Fall der isotonischen Zusammenziehung gegeben, denn das Pulsvolum vermehrt praktisch nicht das Volum des Reservoirs, ändert also nichts am hydrostatischen Druck des Systems, der ja die Variation der Füllung bewirkt. Allerdings entbehrt diese Versuchsanordnung der Kontrolle über die absolute Grösse der Herzfüllung; da indessen diese, wie oben S. 432 gezeigt wurde, proportional der Anfangsspannung ist — wenigstens innerhalb der für die Funktion des Organs in Betracht kommenden Grenzen —, konnte bei Versuchen mit Variation der Anfangsspannungen auf deren Kenntnis verzichtet werden.

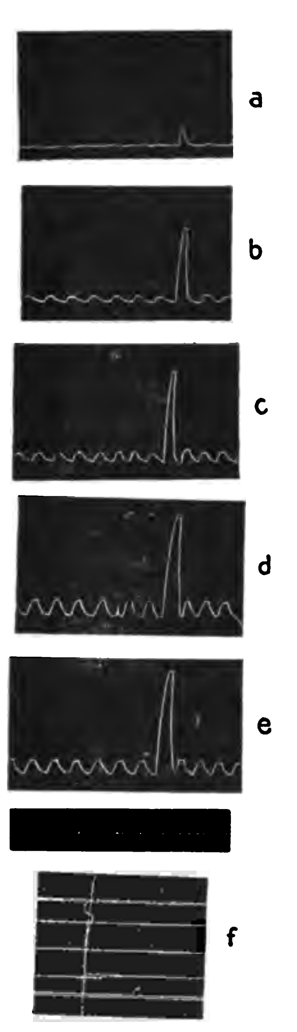


Fig. 5. Zunahme der isometrischen Maxima bei wachsenden Füllungen. Die niedrigen Zuckungen sind Druckwerte des Seitendruckes bei isotonischer Tätigkeit, als Frequenzmarken erzielt durch Schaffung eines kleinen Reibungswiderstandes am Hahn. Zeit: Sekunden. Aichungskurven: 1 Intervall = 10 mm Hg.

Zunächst bestätigte sich auch am Aplysienherzen die von Frank für das Froschherz konstatierte Tatsache, dass mit steigenden Anfangsspannungen (Füllungen) die Druckwerte der Spannungen wachsen (Fig. 5 und 6).

Das Druckmaximum der optimalen Anfangsspannung schwankt je nach Grösse des Organs zwischen 20 und 40 mm Hg (absolute Herzkraft nach O. Frank). Diese Druckwerte nähern sich den von

1) Abgebildet unter Fig. 1 in Straub, Archivio di Fisiologia 1903 Heft 1.

O. Frank für das Froschherz festgestellten. — Extrem hohen Anfangsspannungen entsprechen submaximale isometrische Maxima. Vgl. Fig. 7, wo

a = 1,0 cm H_2O,
b = 1,8 „ H_2O,
c = 3,5 „ H_2O Anfangsspannung

entspricht. Das gleiche wurde von O. Frank für das Froschherz konstatiert.

Die Form (siehe bei Fig. 6) der isometrischen Kurve gleicht im wesentlichen der unter analogen Bedingungen vom Froschherzen

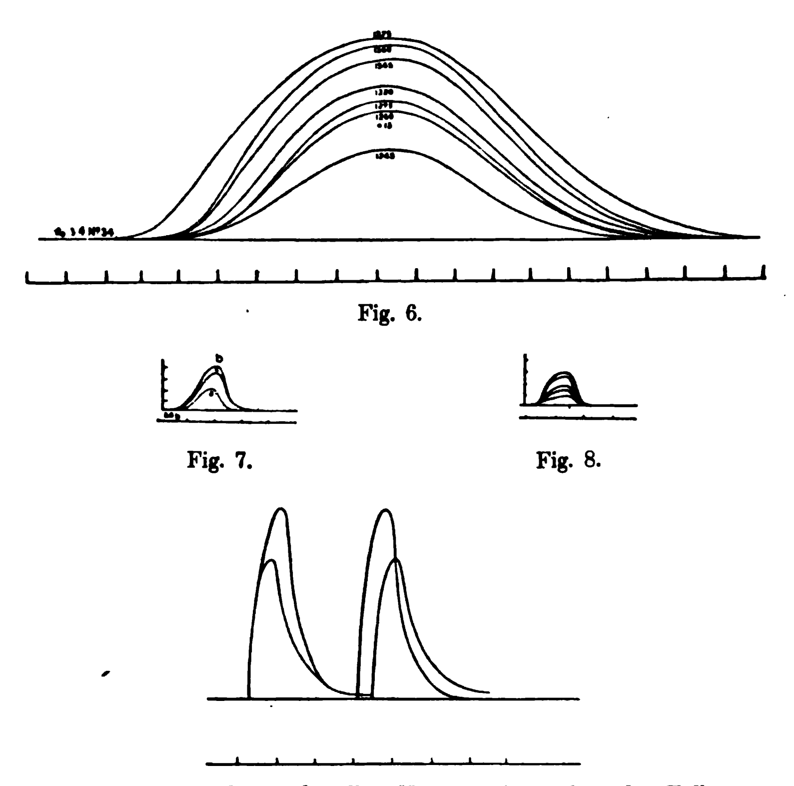


Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9. Isotonische Kurven desselben Herzens mit zunehmenden Füllungen.

verzeichneten (vgl. Fig. 7 mit Fig. 8), d. h. Kurvenanstieg und -abfall haben ungefähr die gleiche Dauer.

Vergleicht man die isotonische Kurve (Fig. 9) mit der isometrischen bezüglich der beiden Kurvenabschnitte, so sind Anstieg und Abfall bei der isometrischen Kurve annähernd gleich (Fig. 6),

während bei der isotonischen der Anstieg rascher erfolgt als der Abfall. Ob, wie von Fick[1]) für den Skelettmuskel gefunden, von Frank für den Herzmuskel und neuerdings auch von Paul Schulz[2]) für den glattmuskeligen Froschmagenring bestätigt, allgemein das Maximum der isometrischen Zuckung vor dem der isotonischen liegt, kann ich mangels daraufhin angestellter Versuche für mein Präparat nicht beurteilen.

Quantitative Beziehungen zwischen Füllung (Anfangsspannung) und Höhe der isometrischen Zuckungen.

Die Kurven (Fig. 10) stellen die quantitativen Beziehungen zwischen Anfangsspannung oder (was dasselbe ist) Füllung und Druckwerten der Ventrikelsystolen dar. Also die Dehnungskurve des tätigen Muskels (Frank).

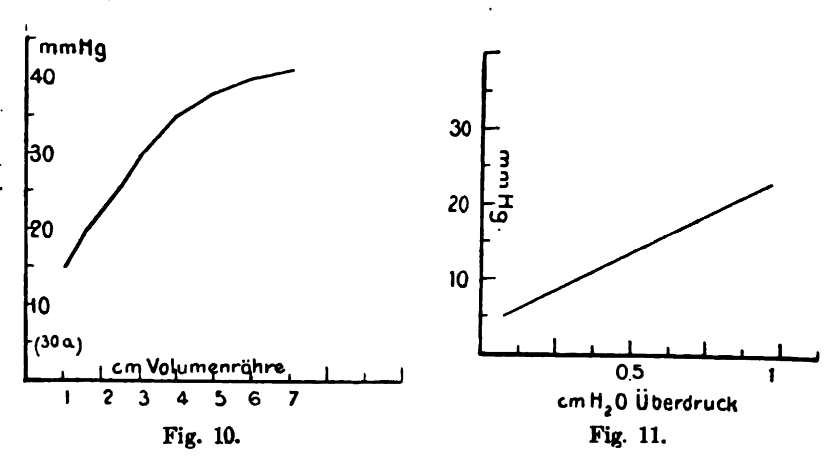


Fig. 10. Fig. 11.

Im Versuch, den Figur 10 repräsentiert, wurde die Füllung (Anfangsspannung) durch Hebung der Volumröhre (siehe Fig. 1) bewirkt, also die Füllungen gemessen, im Versuch der Figur 11 hingegen die Anfangsspannungen als Überdrücke des grossen Reservoirs (siehe oben).

Wie ersichtlich, verläuft diese Dehnungskurve mit lange Zeit fast geradlinigem Anstieg[3]), um dann allmählich einem Maximum sich

1) Mechanische Arbeit und Wärmeentwicklung bei der Muskeltätigkeit. Internationale wissenschaftl. Bibliothek Bd. 51. 1882.

2) Engelmann's Arch. 1903. Supplbd.

3) Für die für die Organfunktion in Betracht kommenden Füllungswerte verläuft die Kurve wirklich geradlinig.

zu nähern (Fig. 10). Analoges Verhalten bietet das Froschherz (s. bes. bei Frank S. 13, Versuch 27 b).

Die Untersuchungen der Isometrie des Aplysienherzens ergaben, dass die Gesetze der Änderungen der Spannung im wesentlichen dieselben sind wie überall, wo Muskeln bisher daraufhin untersucht wurden. Eine Ausnahmestellung nimmt dieser Muskel gegen andere nur bei isotonischer Tätigkeit ein. Isotonische und isometrische Zuckung sind die Grenzfälle der Muskelarbeit, die in der normalen Tätigkeit niemals verwirklicht sind; die normale Funktion spielt sich als Überlastungszuckung dazwischen ab. Oben wurde darauf hingewiesen, dass das Aplysienherz einer sehr grossen Variationsbreite der Füllungen angepasst ist. Die Verfolgung der Dehnungskurve der isometrischen Maxima lehrt, dass auch diese für die Füllungswerte des geradlinigen Teils der Kurve des isotonischen Maximums geradlinig verläuft, d. h.: auch die disponiblen Druckkräfte des Ventrikels sind für die ganze Breite der Füllungsvariationen vorhanden, woraus folgt, dass die ganze muskuläre Herzarbeit der vergleichsweise abnormen Breite der Anforderungen gewachsen ist.

3. Vorhof.

Der Vorhof des Aplysienherzens ist sehr dünnwandig und deshalb im Experiment wenig widerstandsfähig. Ich habe auf die detaillierte Untersuchung der Dynamik desselben verzichtet. Sein Wirkungsbereich als Teil des Organs ist begrenzt durch die Anforderungen des Ventrikels. Er hat nicht mehr zu leisten, als die elastischen Widerstände des ruhenden Ventrikels zu überwinden, d. h. im höchsten Falle etwa 2 cm Wasserdruck zu äussern, wenn man den Strömungswiderstand an der Atrioventrikularklappe vernachlässigt. Seine Kapazität ist nach einigen orientierenden Messungen kleiner als die grösste des Ventrikels, d. h. der Ventrikel wird vermutlich nicht auf das Maximum seiner Elastizität in Anspruch genommen, wodurch sich die Druckleistungen des Vorhofs noch entsprechend verringern.

Der Vorhof eines Herzens, dessen Ventrikel bei etwa 2 cm H_2O-Druck maximal gefüllt ist, wirft bei isotonischer Anordnung noch gegen 3 cm Wasserdruck sein volles Volum aus, woraus sich ergibt, dass er bei der Tätigkeit als Kreislaufsorgan nicht das volle Maass seiner Leistungsfähigkeit ausgibt.

4. Kreislauf.

Die Beurteilung des Kreislaufs der Schnecken ist nach den Gesichtspunkten der Wirbeltierphysiologie nicht möglich. Die Schnecken besitzen bekanntlich ein offenes Blutgefässsystem; damit schieben sich gänzlich neue dynamische Faktoren ein. Dementsprechend hat auch die Technik des Experiments in dieser Hinsicht neue Bahnen und besondere Schwierigkeiten. Ich muss mich deshalb darauf beschränken, vorerst auf die nächstliegenden Erscheinungen und Deduktionen aus Versuchen hinzuweisen.

Arterielle Strömung.

Die Arterien sind weite, muskelschwache Röhren, die das Blut den Organen zuführen; sie gehen nicht, wie bei den Wirbeltieren, in Kapillaren über, sondern münden offen in die grossen Flüssigkeitsansammlungen, die Sinusse und Lakunen.

Das Gesamtblut der Aplysia ist also nicht, wie bei den Wirbeltieren, in ein in sich geschlossenes Röhrensystem gefasst, sondern nur ein verschwindender Bruchteil desselben. Bei den Aplysien wie den Wirbeltieren findet trotz diskontinuierlicher Tätigkeit des Antriebsmotors ein kontinuierlicheres Fliessen des Blutes statt. Bei den Wirbeltieren ist dieser Dauerstrom darin begründet, dass das elastische arterielle System überfüllt ist, so dass die Herzarbeit in Druckkräfte teilweise sich transformiert. Es fragt sich, ob ein Analogon des arteriellen Blutdrucks der Wirbeltiere bei den Aplysien vorhanden ist. Ein direkt entscheidendes Experiment lässt sich nicht anstellen, da die Innendruckverhältnisse bei Eröffnung des Tieres sofort durch den ungeheuren Blutverlust gänzlich verschoben werden.

Bindet man indes in den Ventrikel des geöffneten Tieres, das aber noch alle Organe intakt hat, gegen die Aorta hin eine Kanüle ein und lässt Blut unter einem mittleren Druck von etwa 20 mm Hg (siehe oben Isometrie) durch die Arterien strömen, so ist die Geschwindigkeit dieser Strömung so gross, dass sie das Herz nicht aufbringen könnte, was man bei Kenntnis der allgemeinen Kapazitäts- und Frequenzverhältnisse des Herzens leicht überschlagen kann. Daraus folgt, dass der Gesamtwiderstand im arteriellen System nicht so gross ist, dass ein im Vergleich zur möglichen absoluten Herzkraft in Betracht kommender Blutdruck zustande

kommt. Die Kapillaren, der Ort des grössten Widerstands bei Wirbeltieren, fallen für die Schnecken ganz weg. Es ist also wahrscheinlich, dass die Schnecken und besonders die Aplysia keinen arteriellen Blutdruck im Sinne desjenigen der Wirbeltiere haben. Der Schluss, dass sie deshalb überhaupt keinen haben, wäre indes übereilt; ebenso ist die naheliegende Folgerung nicht ohne weiteres angängig, dass die Tätigkeit des Herzens mit möglichster Annäherung an die Isotonie erfolgt und der Druckabfall der Einzelsystole ein vollkommener ist.

Strömung in den Lakunen.

Die topographischen Verhältnisse der Lakunen und Sinusse im Tier sind sehr verwickelt; hier interessiert indes bloss der Umstand, dass sie alle untereinander in freier Flüssigkeitskommunikation stehen; ihr Inhalt macht etwa $^2/_3$ der ganzen Masse des Tieres aus. Sie sind alle umschlossen vom Hautmuskelschlauch. Für die physiologische Betrachtung reduziert sich damit die Gesamtheit aller Lakunen auf eine in einen elastischen Sack eingeschlossene Wassermasse, in der im wesentlichen die Flüssigkeitsverschiebung ohne äussere Reibung vor sich geht. In diesen Sack hinein ergiessen die Arterien ihr Blut, es ist klar, dass im Momente des Einströmens in die Lakunen die bewegte Blutmasse einen sehr beträchtlichen Geschwindigkeitsabfall erleidet. Ebenso ist eine Folge der Anordnung, dass der Druck, unter dem das Einströmen erfolgt, keine Änderung erfährt, sich vielmehr gleichmässig überallhin ausbreitet, also auf die ganze Wand der Lakunen wirkt. Man nehme den idealen Fall an, das Lakunensystem sei gefüllt, aber ohne Druck, und ausser der Öffnung für die Aorta allseitig geschlossen, und das Herz bringe von aussen her — also ohne Benutzung des Kreislaufs — Blut in die Lakünen herein. Der Druck am Orte des Geschwindigkeitsabfalls wirkt auf die elastischen Kräfte des Hautmuskelschlauches, überwindet diese und erzwingt die Vorwärtsbewegung der einzubringenden Flüssigkeit. Von diesem Moment an ist aber das System überfüllt und hat positiven Innendruck. Die folgende Systole des Ventrikels würde also mit einer positiven Anfangsspannung beginnen, die Kontraktion des Herzmuskels müsste isometrischer verlaufen wie die vorhergehende, die Wandspannung der Lakunen würde durch die zweite noch mehr gesteigert und damit die Anfangsspannung der dritten höher als die der zweiten u. s. f. Schliesslich wird das

System so überfüllt, dass die Kontraktionen des Ventrikels rein isometrisch, d. h. ohne Flüssigkeitsbewegung, erfolgen. (Absolute Herzkraft nach Dreser[1]); vergleiche aber dagegen Frank.)

Die Betrachtung soll zeigen, dass auch bei der Aplysia die Bedingungen für die Entstehung des Blutdrucks prinzipiell gegeben sind; es herrschen hier gegen die Verhältnisse bei den Wirbelthieren nur räumliche Verschiedenheiten, indem der Druck vom Beginn der Aorta bis zur Leibeswand annähernd derselbe ist, — wenn man von dem offenbar geringen Reibungswiderstand der Arterien absieht — während er bei den Tieren mit in Röhren gefasstem Blute kontinuierlich abfällt. In beiden Fällen aber ist die Grundbedingung des Blutdrucks das elastische überfüllte System.

In Wirklichkeit wird natürlich die Überfüllung des elastischen Systems nicht durch die Tätigkeit des Herzens bewirkt, sondern durch den Kontraktionszustand der die Wand des Systems bildenden Hautmuskeln, womit wieder die Analogie mit den Verhältnissen bei Wirbeltieren durchsichtig wird, denn die Überfüllung des arteriellen Systems der Wirbeltiere ist ja gleichfalls eine Funktion des Kontraktionszustands der Wand des Systems.

Anm. Definiert man den arteriellen Bereich des Blutstromes dynamisch als die Strecke vom Herzen bis zum grössten Widerstand — Bereich des Druckabfalls —, so gehören die Sinusse und Lakunen noch zu den Arterien. —

Da die Organe der Aplysia keine Venen besitzen, müssen die Arterien die Stoffwechselprodukte abführen; vielleicht kann die Bedeutung der grossen Sinusse darin gesehen werden, dass die an sich schädlichen Stoffwechselendprodukte in den grossen Blutmassen durch einfache Diffusion eine Verdünnung auf unschädliche Konzentrationen erfahren.

Das Verhältnis des Pulsvolums zur Gesamtblutmenge ist bei den Aplysien ein unendlich kleines, vielleicht 1 : 300, und wohl zehnmal kleiner als bei den Wirbeltieren; dies begünstigt für die Aplysien die Flüssigkeitsverschiebung sehr beträchtlich; es arbeitet fast unter den Bedingungen der hydraulischen Presse; die Einzelkurve des Ventrikels wird infolgedessen auch eine geringere Isometriekomponente haben können als die des Wirbeltierventrikels in seinem Kreislauf.

Venöse Strömung.

Es wurde bisher dargetan, dass in dem ganzen Inhalt des Hautmuskelschlauches im wesentlichen derselbe Druck herrscht. Inner-

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 24.

halb des Hautmuskelschlauches kann also keine Zirkulation bestehen, wenn nicht ausserhalb desselben noch Organe sind, gegen die hier ein Druckabfall stattfindet. Dieses hydrodynamische Postulat ist durch die tatsächlichen anatomischen Verhältnisse erfüllt, denn die Kieme liegt mechanisch ausserhalb des muskulösen Sackes (s. d. stereoskopische Abbildung Taf. I der Abhandlung zur Technik). Sie ist mit reichlichsten Falten ausgestattet, bietet damit dem unter dem Drucke des Körperinnern ihr zuströmenden Blute einen grossen Widerstand und stellt den Ort des grössten Druckabfalls dar. Direkt hinter der Kieme, in der Richtung des Blutstroms, liegt das Herz. Der Vorhof desselben wird von der Kieme aus mit Blut gefüllt. Dazu ist (s. o.) ein (geringer) Druck nötig, der trotz der grossen Widerstände der Faltenkieme noch vorhanden sein muss. Soll mit diesem geminderten Druck der Vorhof gefüllt werden, so darf er nicht innerhalb des Hautmuskelschlauches liegen[1]), denn dort herrscht ja derselbe Druck wie vor der Kieme. Ich glaube, man darf mechanisch die Lage des Herzens gleichfalls als ausserhalb des Binnendruckes ansehen, denn es liegt im Hautmuskelschlauch und ist gegen das Körperinnere hin durch den stark bindegewebigen Herzbeutel vor der Einwirkung des Innendrucks geschützt. Hiermit ist der Kreislauf geschlossen. In Wirklichkeit ist die Mechanik desselben natürlich lange nicht so einfach; insbesondere bietet der Mechanismus der Blutströmung zu dem Exkretionsorgane noch mancherlei Besonderheiten, die sich vorerst jeder Diskussion entziehen. Das in Fig. 12 gegebene Schema soll den Mechanismus des Aplysienkreislaufs nach den Gesichtspunkten der Druckverteilung darstellen.

Bei jeder Systole des Ventrikels strömt Blut im arteriellen System (*A*) durch die Organe des Körperinnern resp. die Lakunen des Hautmuskelschlauches (*A*[1]) und ergiesst sich in die grossen Sinusse (*S*). Dort hört die durch die Herztätigkeit eingeleitete unmittelbare Flüssigkeitsbewegung auf. Die Weiterbewegung des Blutes geschieht an der Ansatzstelle der Kiemen (*K*) (Kiemenvene) mittelbar durch den Druck des Hautmuskelschlauches (*H*), der noch durch jede Ventrikelsystole etwas vermehrt wird. Der eigentliche Druckabfall findet dann ausserhalb des Hautmuskelschlauches statt, auf dem kurzen Wege von der Kieme zum Herzen (*He*).

1) Wenn man nicht einen chemischen Sekretionsdruck der Kieme annehmen will, für den ich aber keinen Anhaltspunkt in orientierenden Experimenten fand.

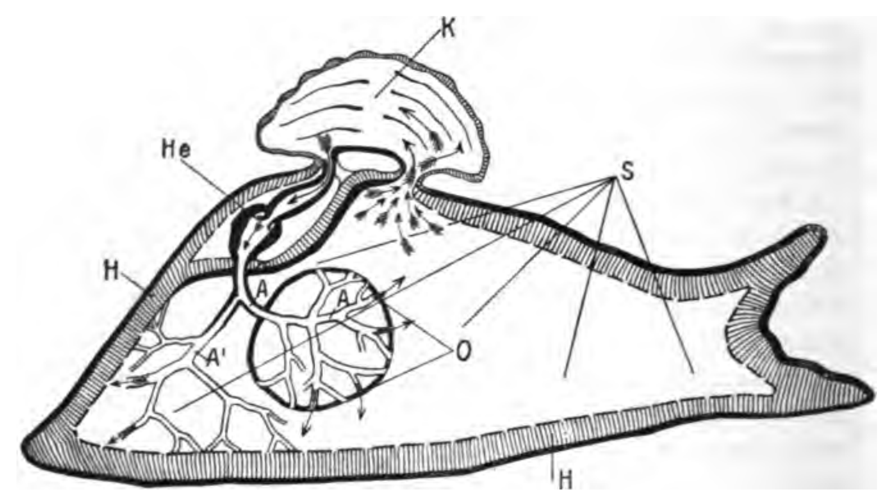


Fig. 12.

5. Innervation des Herzens und Regulation der Blutströmung.

Nachdem ich die Arbeitsbedingungen des Herzens so weit wie möglich festgestellt hatte, konnte ich daran gehen, die Erfolge einer Nervenreizung am normalen Ventrikel unter Registrierung der Tätigkeit zu studieren. Ich schicke voraus, dass sich meine Versuche auf den Ventrikel beschränken. Die Ergebnisse früherer Autoren [Schönlein[1]), Bottazzi[2])] sind nicht eindeutig und die Schlüsse nicht zwingend, weil die genannten Forscher am leeren Herzen gearbeitet hatten.

Bezüglich der Technik sei auf meine Arbeit (l. c.) hingewiesen. Es wurden die isotonischen und isometrischen Zuckungen des Ventrikels, der vom Aortenende aus gefüllt war, registriert und gleichzeitig mit faradischen und konstanten Strömen die Nervenstämme bis in ihre feinsten Verteilungen hin gereizt. Der Erfolg aller Reizungen war stets und deutlich zu sehen, aber nicht am Ventrikel; es kontrahierten sich je nach dem Reizort die Muskeln der Haut, der Kieme, der Ausführungsgänge der Geschlechtsdrüsen; die Nerven waren also erregt. Dass mir ein feiner Ast bei der Reizung entging, ist nicht wahrscheinlich und ausserdem bedeutungslos, denn

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 12 S. 187. 1894.

2) Ricerche fisiologiche sul sistema nervoso delle Aplysie e di alcunni Cefalododi. Rivista di Science Biologiche vol. 1. 1899.

ich hätte ja seine Fasern bei der Reizung der dicken vom Pedal-Viszeralganglion ausgehenden Stränge (s. d. streoskopische Tafel II der zit. Abhandl. zur Technik) doch mitgereizt. Es bleibt also nichts übrig, als den Ventrikel für nicht-regulatorisch innerviert anzusehen[1]).

Die nervöse Regulation des Herzens liegt offenbar ausserhalb desselben und geschieht durch die Innervation der Kieme. Die Reizung eines bestimmten, vom Pedal-Viszeralganglion ausgehenden Nervenastes bewirkt eine Kontraktion und damit Volumverringerung der Kieme[2]). Am leeren Herz-Kiemenpräparat bewirkt dies eine Auspressung des Kiemeninhalts, damit Füllung des Herzens und Auslösung der Systole. (Die Beobachtung wurde schon vor mir von Schönlein sowie von Bottazzi gemacht und wesentlich ebenso gedeutet.)

Die Erscheinung ist nun nicht dahin zu deuten, dass auch in der Norm das Herz durch eine Kontraktion der Kiemenmuskeln gefüllt wird, sondern vielmehr so, dass die Geschwindigkeit der Dauerströmung in der Kieme (s. o. S. 441) durch die Tätigkeit ihrer Muskeln verändert wird. Ich kam nicht mehr dazu, diese Verhältnisse eingehender zu studieren, hoffe dies aber bei Gelegenheit nachtragen zu können.

Diese mittelbare Regulation der Herztätigkeit steht in naher Analogie zu der durch die Vasomotoren bei höheren Tieren bewirkten.

6. Bemerkungen zur vergleichenden Muskelphysiologie.

Überblickt man die elementaren Eigenschaften des Aplysienherzmuskels von vergleichenden Gesichtspunkten, so ergibt sich, dass er sich bei isometrischer Tätigkeit verhält wie alle anderen Muskeln, denn wo bisher daraufhin geprüft wurde, stellte sich eine Zunahme der isometrischen Maxima mit wachsender Anfangsspannung (Belastung, Füllung) heraus [A. Fick, Skelettmuskel; O. Frank, Wirbeltierherzmuskel; P. Schulz, glatter Muskel des Frosches][3]). Diese

1) Auch am gefüllten Vorhof konnte ich keinen Reizeffekt sehen. Da ich aber von ihm keine Kurven verzeichnen liess, muss ich mir bezüglich seiner noch Reserve auferlegen.

2) Näheres bei Bottazzi, l. c.

3) Allerdings wurde von Paul Schulz ein derartiges Verhalten nur für den Anfang der Dehnungskurve festgestellt; da aber auch bei anderen Muskeln mit

Eigenschaft scheint also auch allgemeine Muskeleigenschaft zu sein. Anders verhält es sich mit den isotonischen Bedingungen. Die Zuckungshöhe wächst mit zunehmender Belastung beim Aplysienherzmuskel und beim Schliessmuskel der Anodonten (A. Fick), ebenso beim Herzmuskel des Frosches[1]) und beim nicht-atropinisierten (tonischen) Froschmagenring (P. Schulz); sie nimmt ab im Gegensatze dazu beim Skelettmuskel der Wirbeltiere (Fick). Diese Eigenschaft ist im Gegensatze zur ersteren eine spezielle Eigenschaft der glatten Muskeln; dass sie auch beim quergestreiften Herzmuskel der Wirbeltiere zu finden ist, bedeutet keine Ausnahme, denn dieser ist ja entwicklungsgeschichtlich ebenfalls glatter Muskel.

Die Eigenschaft kann offenbar in bestimmten Fällen besonders ausgebildet sein, und zwar ist sie immer da zu erwarten, wo die stetige Rückkehr zur selben Kontraktionshöhe bei minimaler wie bei starker Belastung als zweckmässige Einrichtung Bedeutung haben kann, also z. B. beim Herzen, das allen ihm vom Vorhof zugesandten Blutmengen pro Systole gerecht werden muss, und beim Schliessmuskel der Anodonta, der die beliebig weit geöffnete Schale zu schliessen hat.

Bedeutung der Dehnung für die Tätigkeit und Organfunktion.

Eine besondere Eigenschaft anscheinend nur der glatten Herzmuskulatur ist[2]) die Fähigkeit, überhaupt nur bei Dehnung in rhyth-

---

zunehmenden Anfangsspannungen die isometrischen Maxima schliesslich abnehmen, glaube ich, zwischen glatten Muskeln des Frosches und andern Muskelarten bloss Unterschiede des Grades annehmen zu dürfen. Vielleicht würde auch der Froschmagenring im nicht-atropinisierten Zustand sich anders verhalten haben.

1) O. Frank, Wirkung von Digitalis, l. c.

2) Am Octopusherzen wurde von Ransom (Journ. of physiol. vol. 5 p. 261. 1883) das gleiche beobachtet. Dass sich das Helixherz (Biedermann, l. c.) wie das Aplysienherz verhält, wurde mehrfach erwähnt. Möglicherweise geht das Verbreitungsgebiet der Erscheinung aber doch über die Herzmuskulatur hinaus. Bottazzi und Grünbaum geben in ihrer Arbeit über die Muskulatur des Ösophagus von Bufo isotonische Kurven der spontanen Kontraktionen bei wachsenden Belastungen wieder, die vollständig die Geschwindigkeiten des glatten Herzmuskels zeigen. Die Werte sind (von mir) berechnet folgende:

Anfangsspannung	0,5 g	Frequenz	18″	Zuckungshöhe	1,7 cm
„	1,5 g	„	15″	„	4,7 cm
„	2,5 g	„	14″	„	4,3 cm
„	4,5 g	„	11″	„	3,9 cm

mische Tätigkeit zu geraten und mit zunehmender Dehnung diesen Rhythmus zu beschleunigen, eine Eigenschaft, die man vielleicht barynogene Polyrhythmie[1]) nennen kann. Sie hat für den konkreten Fall des Aplysienherzens offenbar eine hervorragende praktische Bedeutung. Jede auch nur partielle Muskelkontraktion des Hautmuskelschlauches der Aplysien muss eine Druckvermehrung im Innern und damit Vermehrung der Strömung zu der Kieme zur Folge haben; das Herz wird also, wenn wir von der Regulation durch die motorische Innervation der Kieme absehen, zeitweiligen grossen Belastungsschwankungen ausgesetzt sein, denen es sich aber vollkommen gewachsen zeigt; es vergrössert sein Pulsvolum und seine Frequenz und steigert dadurch die Herzarbeit ums Vielfache. Die barynogene Polyrhythmie addiert also ihren praktischen Nutzeffekt für den Kreislauf zu dem einer exzeptionell grossen Elastizität. Im Gegensatz dazu steht der Wirbeltierventrikel; er kann aus sich selbst heraus seinen Rhythmus gar nicht ändern, arbeitet nur auf Impuls von aussen, hat in der refraktären Phase ein eigenes Filter gegen Polyrhythmie, ist also unselbständig wie ein Skelettmuskel — und ebenso quergestreift!

Ein Übergangsstadium vom Herzmuskel zum Skelettmuskel bilden jene spontan rhythmisch tätigen glatten Muskeln der Wirbeltiere und der Wirbellosen (glatte Muskeln des Froschmagens, Retractor penis, Regenwurmmuskeln etc.) insofern, als diese spontane Tätigkeit soweit mir bekannt, erst im graphischen Versuch, also unter dem Einfluss einer gewissen Dehnung auftritt[2]).

Anfangsspannung	6,8 g	Frequenz —	Zuckungshöhe 3,0 cm
„	8,5 g	„ —	„ 2,5 cm
„	10,5 g	„ —	„ 1,5 cm

Wie ersichtlich, im wesentlichen genau die Gesetzmässigkeiten der Dehnungswirkung am Aplysienventrikel. Bottazzi und Grünbaum diskutieren diese Gesetzmässigkeit bezüglich der Frequenz nicht; sie geben auch für jeden Dehnungsgrad nur 2—3 Einzelzuckungen, so dass ein abschliessendes Urteil nicht angängig erscheint. Für den Aplysienösophagus teilt Bottazzi (Journ. of Physiol. vol. 22. 1897) mit, dass keine Frequenzänderung der spontanen Zuckungen bei zunehmender Belastung eintritt.

1) Barynogen nennt Tschermak (Einfluss lokaler Belastung auf die Leistungsfähigkeit des Skelettmuskels, Pflüger's Arch. Bd. 91 S. 232. 1902) die Zustandsänderung, die der Sartorius bei lokaler Belastung an entfernten Stellen erleidet.

2) Ich finde hier Gelegenheit, einer „Widerlegung" zu begegnen, die meine Untersuchungen über die Muskelphysiologie des Regenwurms (Pflüger's Archiv

Möglichst allgemein lässt sich die Bedeutung der Dehnung für die spontan und die nur auf Reiz tätige Mukulatur an der Hand von E. Hering's Theorie der Vorgänge in der lebenden Substanz [1]) überblicken. Nach Hering ist die rhythmische Tätigkeit „der Ausdruck eines beständigen Hin- und Herschwankens zwischen Assimilations- und Dissimilationsprocessen". Man kann in Weiterführung dieser Vorstellung und Anlehnung an chemische Vorgänge wohl annehmen, dass in rhythmisch tätigen Organen die Assimilation

---

Bd. 79 S. 379) durch Robert A. Buddington (Some Physiological Characteristics of Annelid Muscle. American Journal of Physiology vol. 7 p. 155. 1902) erfahren haben. Buddington bekam keine spontanen Kontraktionen, wenn er alle Ganglien entfernt hatte, und schloss daraus, dass ich doch nicht die ganze Ganglienkette entfernt hatte. Er bildet auch wirklich eine 6,3 cm lange gerade Linie ab, die es beweisen soll, dass ohne Ganglien keine spontanen Kontraktionen stattfinden. Nun ist einmal die Entfernung der Ganglienkette beim Regenwurm eine sehr leichte Sache, fast so leicht wie beim Sipunculus; weiss man, wie viele Segmente man abgeschnitten hat, so braucht man bloss die Ganglienknoten des entfernten Stranges zu zählen und hat die genaue Kontrolle; anderseits hätte Buddington sich denken können, dass ich den wichtigsten Befund meiner Arbeit so sicher wie nur immer möglich zu fundieren trachtete. Es wäre also angezeigter gewesen, hätte Buddington bei sich Revision gehalten; dann wäre er vielleicht auf folgende zwei Ursachen seiner Misserfolge gestossen. 1. Buddington's Präparat ist viel zu kurz gewesen. Die Längsmuskulatur enthält ausserordentlich lange Zellen (5—10 mm). Ich konnte an mikroskopischen Schnitten Muskelzellen durch sechs Segmente hindurch verfolgen. Buddington's Präparate waren 10—15 Segmente lang. Dabei ist leicht einzusehen, dass etwa vielleicht die Hälfte aller in dem Präparat enthaltenen Muskelzellen Bruchstücke ohne vorderes und hinteres Ende waren. Von einem solchen Präparat kann man nicht viel erwarten. 2. Unmittelbar nach der Präparation ist das Präparat tonisch kontrahiert und rührt sich nicht. Die spontanen Kontraktionen setzen erst bei einer gewissen Längenausdehnung, die durch ziemliche Belastung während einiger Zeit erreicht wird, ein. Buddington wird mit seinem „möglichst leichten" Schreibhebel den nötigen Dehnungsgrad eben nicht erreicht haben. Ich kann im Gegensatz zu Buddington behaupten: Wenn man genügend belastet und lange genug wartet, findet man kein Präparat, das keine spontanen Zuckungen macht. Das ist übrigens alles auch in meiner Arbeit zu lesen. Ich hatte, nebenbei bemerkt, meine Untersuchungen an der Regenwurmmuskulatur fortgesetzt, besonders von den Gesichtspunkten der barynogenen Polyrhythmie und der anderen der Erregbarkeit für künstlichen Reiz durch Dehnung, ohne zu diskutablen Gesetzmässigkeiten zu kommen; deshalb unterblieb bisher die weitere Mitteilung über den Gegenstand.

1) Lotos Bd. 9. Prag 1888.

nach einer gewissen Dauer einen „kritischen Punkt" erreicht[1]), wo explosionsartig die Dissimilation erfolgt. Wenn sich herausstellte, dass die glattmuskeligen Herzen ohne Druck stillestehen und Drucksteigerung mit gleichsinniger Zunahme der Schlagfrequenz beantworten, so ist dies so aufzufassen, dass die Dehnung als Assimilationsreiz wirkt und ohne Dehnung die Assimilation mit unendlicher Langsamkeit vor sich geht. Von allen möglichen Arten von Muskulatur scheint mir in dem barynogen polyrhythmischen glatten Herzmuskel der eine Grenzfall gegeben zu sein. Der quergestreiften Ventrikelmuskulatur fehlt die Polyrhythmie; die assimilatorische Wirkung der Dehnung muss sich auf anderem Gebiete äussern, vermutlich in der Erregbarkeit, wie dies besonders von O. Langendorff[2]) in klarer Weise ausgesprochen wurde.

Der andere Grenzfall scheint mir im quergestreiften Skelettmuskel repräsentiert zu sein, einem Muskel, der durch Reiz in ein abnormes Gleichgewicht zwischen Assimilation und Dissimilation gerät, wobei die Dissimilationsprozesse überwiegen (Hering), der also keinen kritischen Punkt der Assimilation besitzt, dafür aber für jeden Reiz mit einer Entladung bereit ist. Auch bei ihm hat die Dehnung einen Einfluss auf die Erregbarkeit, den Fick (Mechanische Arbeit u. s. w. S. 28) in der Eigenart der Dehnungskurve des isometrisch tätigen Muskels sieht. „Die gänzlich veränderte Lage der Dehnungskurve bei wachsender Belastung beweist, dass durch den Akt der Dehnung selbst im tetanischen Muskel der die Zusammenziehung bedingende Prozess gesteigert wird." [3])

Zwischen diese Grenzfälle schieben sich dann alle anderen Typen von Muskulatur ein. Speziell ist bezüglich der rhythmischen Tätigkeit der Muskulatur zu erwarten, dass, je näher sie ihrem inneren Bau nach in die Richtung des Grenzfalles glatter Herzmuskulatur geraten ist, um so leichter eine gewisse Dehnung diese

---

1) Vergl. etwa die Vorgänge bei der Kompression des Acetylens.

2) O. Langendorff, Du Bois' Arch. Physiol. Abt. 1884 Supplbd. S. 23: „Neben dem mechanischen Einfluss, den die Herzfüllung übt, erhöht sie zweifellos auch die Erregbarkeit des Herzmuskels; eine in mittelstarker Spannung befindliche Herzspitze ist gegen chemische und mechanische Reize empfindlicher als eine . . . entspannte."

3) Bekanntlich kann durch gewisse chemische Zustandsänderungen der quergestreifte Muskel sich noch mehr dem anderen Grenzfall nähern und rhythmisch spontan zucken. Biedermann, Wiener Sitzungsber. Bd. 82 Abt. 3 S. 257.

Eigenschaft durchbrechen lassen wird, je näher dagegen dem andern, immer weniger das gelingen wird. Dafür gewinnt ein derartiger, ohne kritischen Punkt assimilierender Muskel die Eigenschaft, auf jeden Reiz mit starker Entladung bereit zu sein, d. h. die Befähigung eines willkürlichen Muskels. Unter den Wirbellosen scheint mir der Schliessmuskel der Anodonta, der keine spontanen Bewegungen macht, ein Vertreter des Typus der willkürlichen Muskeln zu sein, ebenso der Retraktor des Sipunculusrüssels, von dessen absoluter Ruhe auch bei Dehnung nach Loslösung der Nervenzentren ich mich überzeugt habe [1]). Ihre Funktion im Organismus weist ihnen ja auch klar die Aufgabe der stets bereiten, willkürlichen Muskeln an.

Nach diesen Darlegungen muss ich auch die so oft bemerkten spontanen Kontraktionen glatter Muskeln insofern als Kunstprodukte ansehen, als sie mit der natürlichen Funktion des von ihnen gebildeten Organs nicht nur nichts zu tun haben, sondern erst im Experiment bei einer gewissen, oft unvermeidlichen Dehnung sich zeigen [2]). Der Hautmuskelschlauch eines Regenwurms, der Ösophagus einer Kröte oder Aplysia, der Retractor penis sind in ihrer Funktion als Organe in keiner Dauerbewegung; daraus folgt nach dem vorher Gesagten (siehe die Anmerkung 2 S. 445), dass sie im Organismus in keiner so starken Dehnung sich befinden, dass ihre rhythmischen Eigenschaften durchbrächen. Der jedenfalls bei Hohlorganmuskeln vorhandene Dehnungsgrad wird sich vielmehr im Organismus innerhalb solcher Grenzen halten, dass eine sichere Erregbarkeit für die Nervenimpulse besteht [3]). Die assimilatorische Wirkung der Dehnung

---

1) Herr von Üxküll hatte die Liebenswürdigkeit, mich gelentlich auf die Tatsache aufmerksam zu machen.

2) Dabei ist es nicht nötig, dass der Dehnungsgrad im Organismus ziffernmässig unterhalb der Höhe liegt, die am ausgeschnittenen Präparate die spontanen Zuckungen auftreten lässt. Ich glaube vielmehr, dass im Tonus eine Schutzeinrichtung gegen die Dehnung besteht, dass also ein tonischer Muskel Dehnungen das Gleichgewicht hält, die den nicht-tonischen in spontane Bewegungen versetzen würden. Dafür spricht, dass der Muskel des einen Grenzfalls (Helix- und Aplysienherz) bei normaler Funktion keinen Tonus hat, dafür aber hochgradig dehnbar ist.

3) Auch hierin kann mit Wahrscheinlichkeit eine zweckmässige Einrichtung gesehen werden, die sich besonders beim Kriechakt der Anneliden bewähren könnte. Die Kontraktion eines Segments eines Regenwurms z. B. wird durch Flüssigkeitsverschiebung eine Drucksteigerung der angrenzenden Segmente bewirken, damit rein muskulär ihre Erregbarkeit steigern. Die nervöse Erregung

beschränkt sich also hier im besten Fall auf die Steigerung der Erregbarkeit.

Vom Gesichtspunkte der Zustandsänderung durch Dehnung lässt sich auch jener Dehnungs**reiz** beurteilen, durch den Winkler[1]) den Muskel des Froschmagenringes und ich das ganglienlose Regenwurmpräparat zur regelrechten Zuckung brachte. Es handelt sich hier um jene allgemeine Ercheinung, dass plötzlicher Übergang aus einem Grade eines Zustandes in einen anderen, im vorliegenden Fall aus schwacher Dehnung in stärkere, als Reiz wirkt, also um nichts anderes, als wenn ein von einem konstantem elektrischen Strome durchströmter Muskel zuckt, sowie plötzlich dieser Strom verstärkt wird. Wie ich schon in meiner Arbeit bemerkte, kann man sich auch in einen Zustand stärkerer Dehnung einschleichen, ohne eine Zuckung auszulösen.

---

wird dann bei gleicher Intensität im gedehnten Segment stärkere Kontraktion auslösen als hinter diesem oder auch nur das gedehnte Segment erregen, falls sie für dieses Schwellenwert besitzt. Darin würde schon eine muskuläre Grundlage der Sukzessivbewegung zu sehen sein. Ähnliches könnte auch für myogen rhythmisch tätige Hohlorgane gelten.

1) Pflüger's Arch. Bd. 71 S. 392. 1898.

Über den Einfluss des Seeklimas und der Seebäder auf den Stoffwechsel des Menschen.

Von

A. Loewy und **Franz Müller** (Berlin).

(Mit 2 Textfiguren.)

Einleitung.

Die Tatsache, dass der Übergang vom Flachlande in das Hochgebirge fast ausnahmslos einen eigentümlichen Einfluss auf den Gesamt-Stoffwechsel hervorzurufen vermag, der sich in einer mehr oder weniger erheblichen und lange andauernden Steigerung des Gaswechsels ausdrückt, kann als erwiesen betrachtet werden. Sie war zu konstatieren in den Untersuchungen, die Zuntz mit Schumburg[1]), die Gebr. Loewy mit Leo Zuntz[2]), Bürgi[3]), Jacquet und Stähelin[4]) und die Verfasser dieses Aufsatzes mit Zuntz[5]) und drei weiteren Mitarbeitern ausgeführt haben: Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung als Mass des Gesamtumsatzes waren in individuell verschiedener Weise gesteigert. Diese Wirkung klingt allmählich ab, bis die vor dem Aufstieg erhaltenen Normalwerte wieder erreicht sind. Man führt letzteres auf eine Gewöhnung des Organismus an die klimatischen Faktoren des Höhenklimas zurück. Damit stimmt überein, dass A. Mosso[6]) bei seinen zahlreichen Beobachtungen an Soldaten der italienischen Alpentruppen keine Änderung des Stoffumsatzes bei ihrem Aufstieg zum Monte Rosa konstatieren

1) Zuntz-Schumburg, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63.

2) A. Loewy, J. Loewy, Leo Zuntz, ebenda Bd. 66.

3) Bürgi, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

4) Jacquet und Stähelin, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 46.

5) Cf. die vorläufigen Berichte von Loewy, Deutsch. med. Wochenschr. 1901 Nr. 50, von Caspari, ebenda 1902 Nr. 6 u. 9, von Zuntz, Jahresber. f. 1902 d. Sektion Berlin des Deutsch. u. Österr. Alpenvereins.

6) A. Mosso, Der Mensch in den Hochalpen. Leipzig 1899.

konnte. — Der charakteristischste Faktor des Höhenklimas, die Luftverdünnung, kann die Ursache oder wenigstens die alleinige Ursache dieser Wirkung nicht sein, denn Gaswechselbestimmungen in der pneumatischen Kammer bei viel stärkerer Verdünnung als im Hochgebirge ergaben, wie die Versuche des einen von uns[1]) zeigten, diese Steigerung nicht.

Selbst Fahrten im Luftballon liessen in den Versuchen von Zuntz und v. Schrötter[2]) gerade diese Wirkung vermissen, während andere Effekte, z. B. der auf die Atemmechanik, in noch intensiverer Weise als beim Hochgebirgsaufenthalt in Erscheinung traten.

Es müssen also andere klimatische Faktoren für die Wirkung des Hochgebirges auf den Stoffumsatz verantwortlich gemacht werden. Inwieweit das Verhalten der Luftelektrizität, an die von mancher Seite gedacht wird, in Betracht kommt, lässt sich zurzeit noch nicht mit Sicherheit abschätzen, teils mangels ausreichenden Beobachtungsmaterials über den Gang der Luftelektrizität im Hochgebirge, teils weil Untersuchungen fehlen, bei denen die Luftelektrizität allein in ihrem Einfluss auf den Stoffumsatz studiert wurde. Beim Hochgebirgsklima spielen ausserdem die starke Luftbewegung, die starke Sonnenbestrahlung (Insolation) und beträchtliche Temperaturschwankungen eine Rolle. Von ihnen ist ja bekannt, dass sie, solange sie auf den Körper wirken, und eventuell noch einige Zeit danach, energische Reize darstellen und den Stoffumsatz erhöhen. Es ist nun sehr wohl möglich, dass die dauernd höhere Einstellung des Stoffumsatzes wärend der ersten Zeit des Aufenthaltes im Hochgebirge auf eine eigentümliche Nachwirkung dieser Reize zu beziehen ist, d. h. eine Wirkung, die sich auch beim Ausschluss der direkten Reizung, z. B. beim Aufenhalt im erwärmten, geschlossenen Raum, weiter geltendmacht.

Auf Grund der bisher vorliegenden experimentellen Untersuchungen konnte nun dieser Einfluss auf den Stoffumsatz als ein dem Hochgebirgsklima spezifischer erscheinen. Wir kennen aber neben diesem noch ein zweites Klima, das sich ihm in einer Reihe von klimatischen Faktoren ähnlich verhält: das Seeklima. Auch hier haben wir starke Luftbewegung, erhebliche Insolation, bei allerdings weit geringeren Temperaturschwankungen, die aber gegenüber

1) Loewy, Die Respiration und Cirkulation u. s. w. Berlin 1895.
2) Zuntz u. v. Schrötter, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92.

der starken Luftbewegung eine untergeordnete Rolle spielen. Über das Verhalten der Luftelektrizität am Meeresstrande sind wir ebensowenig genau unterrichtet wie im Hochgebirge. — Es musste sich deshalb die Frage aufdrängen, ob nicht dem Seeklima die gleichen stoffwechselanregenden Wirkungen wie dem Höhenklima zukommen. Diese Frage liegt um so näher, als ja die Praktiker von jeher die anregende Wirkung des Seeklimas behauptet haben. Sie schlossen auf diese allerdings nur indirekt. Sie fanden bei ihren aus dem Binnenlande an die See kommenden Patienten oft anfänglich Abnahme des Körpergewichts, der meist eine erhebliche Steigerung des Appetites und Anregung der gesamten Verdauungsvorgänge folgten, ferner gesteigertes Müdigkeitsgefühl wie nach körperlicher Arbeit, und bezogen all dieses auf eine primäre Steigerung der Verbrennungsprozesse im Körper. Eigentümlicherweise liegt aber über den Einfluss des Seeklimas auf den Stoffwechsel keine einzige von modernen Anschauungen ausgehende Untersuchung vor[1]).

Während mehrere Arbeiten, wie die von Virchow[2]) und eine von Beneke[3]), sich mit dem Verhalten von Puls, Atmungsform und Gang der Körperwärme beschäftigen, zieht nur eine das Verhalten der Stoffwechsels in Betracht, nämlich die ganz im Beginn der neueren Stoffwechselära im Jahre 1858 von Beneke in Norderney ausgeführte.

Beneke[4]) hat die Stoffwechselendprodukte im Harn bestimmt und will gefunden haben, dass die Harnstoffmenge an der See zunimmt, dass sich Harnsäure und Phosphate dagegen vermindern.

Man könnte nun allerdings einwenden, dass eine direkte Untersuchung des Stoffumsatzes an der See ziemlich müssig ist; denn fände man eine Steigerung desselben, so würde dies nur die uralte, praktische Erfahrung bestätigen können, findet man sie nicht, so würde die durch ärztliche Beobachtung gewonnene Anschauung damit nicht umgestossen werden. Es wäre dann nur der Schluss zu-

1) In der kürzlich erschienenen zweiten Auflage des Handbuches der Ernährungstherapie von v. Leyden-Goldscheider erklärt es Friedrich Müller auf Grund eines ähnlichen Gedankenganges für wünschenswert, Stoffwechselversuche im Seeklima auszuführen, „da es auch von diesem bekannt ist, dass es den Appetit steigert, ohne dass für gewöhnlich eine Körpergewichtszunahme zustande kommt“.

2) Virchow, Archiv für pathol. Anat. u. s. w. Bd. 15.

3) Beneke, Zum Verständnis der Wirkungen der Seeluft und des Seeklimas. Cassel 1873.

4) Beneke, Über die Wirkungen des Nordseebades. Göttingen 1858.

lässig, dass die heute angewendeten Stoffwechselmethoden unzureichend sind zur Feststellung vielleicht kleiner, aber sich dauernd summierender und damit zu einem mächtigen Heilfaktor werdender Einflüsse, oder — wenn man mehr Zutrauen zu diesen Methoden hat — dass die Erklärung der tatsächlichen Erfolge anderweitig zu suchen ist.

Nichtsdestoweniger haben wir im August des Jahres 1903 eine Reihe von Selbstversuchen ausgeführt, durch die die direkte Wirkung des Seeklimas und der Seebäder auf den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion des Menschen festgestellt werden sollte. Unsere Resultate werden zeigen, dass die Anschauungen der Praxis über die Anregung des Stoffwechsels an der See zu Recht bestehen. Wir liefern also insofern nur eine experimentelle Bestätigung der Erfahrungstatsachen; darüber hinaus aber lassen die Versuche einen tieferen Einblick in den Ablauf der Stoffwechselvorgänge unter dem Einfluss des Seeklimas und der Seebäder erkennen, den man a priori nicht annehmen durfte, und sie erweitern so, unserer Meinung nach, unsere Kenntnisse vom Einfluss des Klimas auf den Menschen in interessanter Weise.

Versuchsplan.

Der Versuchsplan war folgender: Es sollte unter genau gleichen äusseren Bedingungen der Gaswechsel an drei gesunden Personen zunächst in Berlin festgestellt werden. Die Respirationsversuche wurden entweder am völlig nüchternen Individuum frühmorgens bei Bettruhe ausgeführt oder im Laufe des Vormittags mindestens drei Stunden nach einem knappen, speziell eiweissarmen Frühstück, das aus 50—60 g Weissbrot und ca. 100 ccm Kaffee bezw. Tee bestand. Wir wissen, dass eine derartige Nahrungsaufnahme nach drei Stunden keine Steigerung des Stoffumsatzes mehr bedingen kann, so dass also auch die so gewonnenen Resultate als Nüchternwerte zu betrachten sind. Für die Richtigkeit dieser Anschauungen bilden übrigens unsere Versuche insofern einen neuen Beweis, als ihre Ergebnisse vollkommen übereinstimmen mit den an den gleichen Individuen schon früher in völlig nüchternem Zustand, natürlich bei gleichem Körpergewicht, erhaltenen Werten. So wurde ein Mittelwert für den normalen Ruhegaswechsel gewonnen. Wir fuhren nun auf dem Landwege direkt nach einem der Nordseebäder, und zwar

wurde diejenige Nordseeinsel gewählt, welche sich durch ein besonders scharfes Seeklima und guten Wellenschlag auszeichnet, nämlich Sylt. In Westerland wurden die Versuche genau in der gleichen Weise wie in Berlin fortgesetzt. Während der ersten fünf Tage des Aufenthaltes bestimmten wir wiederum an jeder der drei Versuchspersonen, d. h. an Frau Dr. Müller, A. Loewy und Franz Müller, in nüchternem Zustand den Ruhegaswechsel. Gebadet wurde noch nicht, dagegen setzten wir uns während des Tages, soweit es das Analysieren der Gasproben zuliess, dem Einfluss der Seeluft durch Aufenthalt am Strande aus. Wir lebten also nicht anders, als auch sonst die Besucher der Bäder zu tun gewöhnt sind. Nachdem so ein etwaiger Einfluss des Klimas studiert war, wurden 3—6, später 6—8 Minuten dauernde Seebäder genommen; dabei lag es uns natürlich fern, den direkten Einfluss des kalten Seebades zu studieren, denn dass dieses eine ganz erhebliche Wirkung auf den Stoffwechsel haben musste, konnte als feststehend betrachtet werden. Summiert sich ja hier zu dem Kältereiz, der oft eine kolossale Steigerung des Verbrauchs bewirkt, wie durch eine Reihe älterer und neuerer Versuche bekannt ist (von Liebermeister, Speck, Loewy u. a.), noch der mechanische Reiz des Wellenanpralls sowie der chemische Reiz des Salzgehalts und eventuell anderer Bestandteile des Seewassers.

Es war weiter vorauszusehen, dass die stoffwechselsteigernde Wirkung der Seebäder noch einige Zeit nach Beendigung des Bades anhalten würde, wenn man nicht dafür sorgte, dass nach Verlassen des Bades alsbald durch kräftiges Massieren und Frottieren der Haut die sogenannte „Reaktion“ hervorgerufen würde, d. h. wenn nicht das mit Rötung und Sukkulenz der Haut verbundene, angenehme Wärmegefühl eintrat. Es wurde daher in allen Fällen darauf gesehen, dass niemals nach Beendigung des Bades irgendwelches Kältegefühl, Frösteln oder Unbehagen entstand. Kürzere oder längere Zeit nach dem Bade begaben wir uns nach Hause, legten uns auf die Chaiselongue, bedeckten uns gut mit Decken, und erst dann nachdem wir längere Zeit ebenso behaglich warm, wie bei Bettruhe verweilt hatten, begann die Untersuchung des Gaswechsels. An diesen Badetagen wurde nur frühmorgens ein ebenso knappes Frühstück eingenommen, wie dies in Berlin vor einzelnen Versuchen der Fall gewesen war, und auch hier verflossen zwischen Nahrungsaufnahme und Versuch mindestens 3—5 Stunden. Die Versuche sind also in jeder Beziehung den in Berlin ausgeführten analog.

Methodik.

Zur Bestimmung des Gaswechsels bedienten wir uns der modifizierten Zuntz-Geppert'schen Methode. Geatmet wurde bei durch eine Nasenklemme verschlossener Nase mittelst Kautschukmundstücks und sogenannter (Speckscher) Darmventile, die, wie wir uns wiederum überzeugt haben, was Dichtigkeit und geringen Widerstand anbelangt, alle Ventile anderer Konstruktion übertreffen. Die Ausatmungsluft wurde in einer kleinen, sogenannten trockenen Gasuhr gemessen, die von uns zuvor geeicht war. Die Uhr enthält eine Einrichtung zur automatischen Entnahme einer Durchschnittsprobe der Exspirationsluft, die in einem 200 ccm fassenden Rohr aufgesammelt wird. Es wurden je 200 ccm entnommen, um Doppelanalysen von je 100 ccm ausführen zu können. Die damit gegebene Kontrolle der Ergebnisse erwies sich allerdings als unnötig, denn fast durchgängig betrugen die Differenzen der Zusammensetzung der beiden Luftproben nur wenige Hundertstel Prozent. Die Analyse selbst geschah volumetrisch in der Zuntz-Geppert'schen Analysenwanne, wobei die Kohlensäure durch Kalilauge, der Sauerstoff durch in destilliertem Wasser befindliche Phosphorstangen absorbiert wird.

Da die zu erwartende Wirkung des Seeklimas von dem meteorologischen Verhalten der Atmosphäre abhängig sein musste, so war es notwendig, sich einen Überblick über diese Faktoren zu verschaffen. Bei den Inseln der holsteinischen

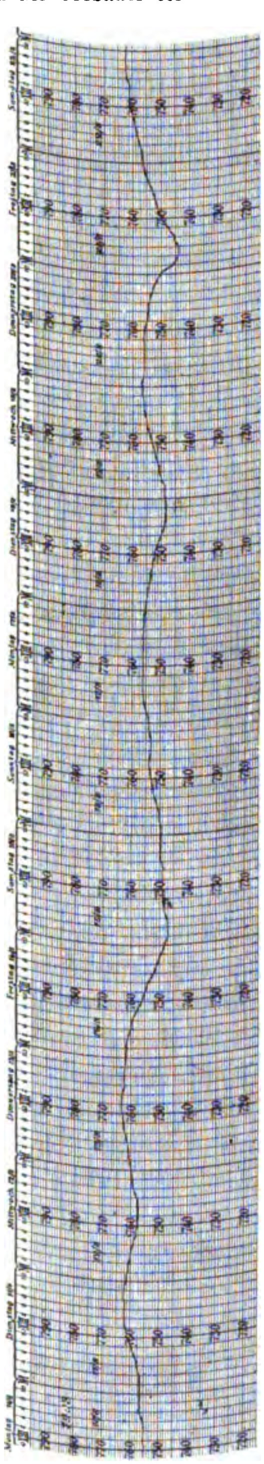


Fig. 1.

Küste liegen die klimatischen Verhältnisse so, dass „Seeklima" beim Herrschen westlicher, südwestlicher oder nordwestlicher Winde, die über das Meer streichen, besteht. Weniger ausgeprägtes Seeklima bringen nordöstliche und südöstliche Winde, während reiner Ostwind (Landwind) eine weiche, milde, oft schwüle Luft bei meist ruhigem Meer zur Folge hat. Von Sylt ist nun bekannt, dass hier während der Sommermonate fast ausschliesslich westliche Winde wehen, also wirkliches Seeklima herrscht. Auch wir konnten diese Tatsache erfreulicherweise während der zwölf Versuchstage bestätigen, da wir nur zwei Tage Landwind und ruhiges Wetter, sonst stets scharfe westliche Winde und starke Brandung hatten. Eine Übersicht über den Gang der Klimafaktoren gibt die im Anhang beigefügte meteorologische Tabelle II und die Kurve, aus denen der Verlauf des Barometerdrucks, die täglichen Temperaturschwankungen, die Maxima und Minima der Temperatur, Richtung und Stärke des Windes, die Art der Bewölkung und der Niederschläge zu ersehen sind. Für Überlassung des notwendigen Materials sind wir Herrn Kapitän Ohlsen, Vorstand der meteorologischen Station auf Westerland, zu lebhaftem Danke verpflichtet. Ausser diesen Faktoren untersuchten wir selbst in einer grösseren Anzahl von Versuchen das elektrische Zerstreuungsvermögen und Potentialgefälle der Luft. Die Versuche wurden vermittelst des bekannten Elster-Geitel'schen Apparates und der Exner'schen Stocklampe meist auf der Düne, einige Male am Strande ausgeführt.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind auf Tabelle I des Anhanges vereinigt[1]).

Gerade die Bestimmung der Luftelektrizität erschien uns wichtig, weil wir die gleichen Versuche im Hochgebirge gemacht haben[2]) und ein Vergleich der dort und jetzt erhaltenen Werte in Beziehung zu den Ergebnissen der Gaswechseluntersuchungen eventuell einen Rückschluss darauf erlaubt, inwieweit das elektrische Verhalten der Atmosphäre die Resultate beeinflusst.

Eine Betrachtung der Tabellen macht es dem Leser möglich, sich ein Bild von der während der Versuchszeit herrschenden Witterung zu machen.

Es bleiben nun nur noch einige Bemerkungen über die Lebens-

1) S. auch Physikalische Zeitschrift Jahrg. 5 Nr. 11 S. 290. 1904.

2) W. Caspari, Ebenda Jahrg. 3 S. 521. 1902.

weise, die wir während der Versuchstage einhielten. Am 11., 12. und 13. August wurden frühmorgens von 6 Uhr ab an jedem von uns vor Einnahme des Frühstücks Respirationsversuche ausgeführt, am 14. solche an Loewy und Müller. Es folgte das Frühstück und die Ausführung der Analysen der gewonnenen Gasproben, dann Aufenthalt am Strande bis zu dem gegen 2 Uhr eingenommenen Mittagessen. Nach kurzer Ruhe wiederum ein ca. vierstündiger Strandaufenthalt. Zwischen dem 14. und 16. August wurden die ersten Bäder genommen (Loewy badete vom 15. ab täglich, Frau M. begann am 14. und pausierte jeden dritten Tag, Dr. M. badete am 16., 18., 19., 20.). Nach jedem Bade wurde der Körper energisch frottiert bis zum Eintreten angenehmen Wärmegefühls, sodann suchten wir die Wohnung auf und nahmen auf der Chaiselongue eine bequeme Ruhelage ein, die bis zum Beginn der Atmung am Apparat stets mindestens eine halbe Stunde dauerte. Es folgte ein 15—20 Minuten dauerndes Atmen durch die Gasuhr, und jetzt erst wurde mit dem eigentlichen Respirationsversuch begonnen. Dabei wurde immer dafür gesorgt, dass das nach dem Bade eingetretene behagliche Wärmegefühl durch gutes Zudecken erhalten blieb. Auch an diesen Tagen, an denen gebadet worden war, wurde die freie Zeit am Nachmittag durch Aufenthalt am Strande ausgefüllt.

Ergebnisse[1]).

I. Einfluss des Seeklimas auf den Gaswechsel.

Wir geben im folgenden, zunächst für jede der drei Versuchspersonen getrennt, die Werte des Ruhegaswechsels, die vor der Reise in Berlin gewonnen wurden, sodann die während der ersten Tage unseres Aufenthaltes auf Sylt erhobenen, an denen noch keine Bäder genommen wurden. Mit ihnen vereinigt sind einige aus den späteren Tagen, die ebenfalls frühmorgens, d. h. also vor dem Bade, gewonnen sind.

A. Frau M.: Körpergewicht 54,72 kg, Grösse 164,5 cm, grazil gebaut, leichte Chlorose.

1) Eine Zusammenstellung der Analysendaten aller Versuche findet sich in der Tabelle III des Anhangs.

Tabelle A.

Vorversuche in Berlin (Frau M.).

Versuchsnummer	Datum	Atemvolumen reduziert	Kohlensäurebildung pro Min.	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Resp.-Quotient	Bemerkungen
1	12. Juli 1903	4114,5	169,1	213,5	0,798	Alle Versuche sind frühmorgens nüchtern bei Bettruhe angestellt
2	12. „ 1903	3829,3	176,9	214,1	0,827	
3	13. „ 1903	3426,6	153,5	193,3	0,794	
4	13. „ 1903	3596,1	166,5	197,1	0,845	
5	17. „ 1903	3486,3	146,8	184,4	0,796	
6	18. „ 1903	3669,8	156,7	198,1	0,791	
7	23. „ 1903	4278,2	184,8	220,7	0,837	
8	23. „ 1903	4374,6	184,2	218,3	0,844	
	Mittel	**3844,4**	**167,3**	**204,9**	**0,816**	

Versuche auf Sylt.

Versuchsnummer	Datum	Atemvolumen reduziert	Kohlensäurebildung pro Min.	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Resp.-Quotient	Bemerkungen
1	11. Aug. 1903	4523,5	178,3	222,1	0,802	Alle Versuche sind frühmorgens nüchtern bei Bettruhe angestellt
2	12. „ 1903	4636,9	166,5	211,4	0,787	
3	13. „ 1903	4116,2	153,5	194,7	0,789	
4	15. „ 1903	4853,9	180,6	220,8	0,818	
5	19. „ 1903	4591,3	178,1	224,7	0,793	
	Mittel	**4544,4**	**171,4**	**214,7**	**0,798**	

Die acht Berliner Vorversuche zeigen unter sich Schwankungen, die etwas höher sind, als man sie bei an Atemversuche gewöhnten Personen zu finden pflegt. Wenn wir aus ihnen einen Mittelwert ziehen, so werden doch bei Betrachtung der eventuellen Änderungen, die Seeklima und Bäder zur Folge gehabt haben, auch die Minimal- und Maximalwerte zu berücksichtigen sein. In Berlin betrug der Mittelwert:

Für das Atemvolumen . . . . 3844,4 ccm pro Minute
Für die Kohlensäureproduktion . 167,3 „ „ „
Für den Sauerstoffverbrauch . . 204,9 „ „ „

Demgegenüber stellt sich der Mittelwert aus den fünf Sylter Versuchen:

Für das Atemvolumen auf . . . . 4544,4 ccm pro Minute
Für die Kohlensäureproduktion auf . 171,4 „ „ „
Für den Sauerstoffverbrauch . . . 214,7 „ „ „

Das Plus von 10 ccm im Sauerstoffverbrauch kann nicht sicher als eine durch klimatische Einflüsse bedingte Steigerung betrachtet

werden. Zunächst ist das Atemvolumen in Sylt um fast einen Liter höher und bewirkt an sich schon durch die gesteigerte Atemarbeit einen 5—10 ccm betragenden Mehrverbrauch von Sauerstoff. Ferner aber stehen bei den Sylter Versuchen die höchsten Werte auf demselben Niveau wie die in Berlin erhaltenen, und der erzielte höhere Durchschnitt kommt nur dadurch zustande, dass in der geringeren Zahl der Versuche nur ein an der unteren Grenze des Verbrauchs liegender Wert gefunden wurde. Wir müssen daher sagen, dass bei dieser Versuchsperson ein Einfluss des Seeklimas, und zwar eines, wie gesagt, während unseres Aufenthaltes stark ausgeprägten Seeklimas, auf den Gaswechsel nicht konstatiert werden kann. Dabei ist es bemerkenswert, dass Frau M. sich subjektiv auf Sylt viel wohler fühlte, einen erheblich stärkeren Appetit als in Berlin entwickelte und die chlorotischen Beschwerden progredient zurückgingen. — Anders liegen die Verhältnisse bei den zwei anderen Versuchspersonen.

B. A. Loewy: Körpergewicht 60 kg, Körpergrösse 155 cm, untersetzt, ziemlich fettreich.

Tabelle B.

Vorversuche in Berlin (Loewy).

Versuchsnummer	Datum	Atemvolumen reduziert	Kohlensäurebildung pro Min.	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Resp.-Quotient	Bemerkungen
1	24. Juli 1903	4406,9	181,1	238,2	0,760	4 Stunden n. d. im Text genannten geringen Frühstück
2	24. „ 1903	4190,0	172,2	216,9	0,794	
3	27. „ 1903	4952,1	187,7	239,3	0,784	3 Stunden nach dem Frühstück.
4	27. „ 1903	4691,6	187,2	230,1	0,813	
5	8. Aug. 1903	4506,3	182,5	222,2	0,822	
6	8. „ 1903	4054,3	165,4	215,3	0,768	Bei allen Versuchen bequeme Ruhelage auf der Chaiselongue
	Mittel	**4466,9**	**179,8**	**227,0**	**0,790**	
	Versuche auf Sylt.					
1	11. Aug. 1903	4956,7	207,7	254,3	0,817	Alle Versuche sind frühmorgens nüchtern bei Bettruhe angestellt
2	12. „ 1903	4996,7	202,4	247,8	0,816	
3	13. „ 1903	5007,7	189,8	238,9	0,794	
4	14. „ 1903	5255,1	203,9	236,5	0,862	
5	21. „ 1903	5074,2	201,4	233,9	0,861	

Als Mittelwert aus den sechs Berliner Versuchen, deren Maxima und Minima relativ wenig auseinanderliegen, ergibt sich:

Für das Atemvolumen . . .	4466,9	ccm pro Minute
Für die Kohlensäureproduktion	179,3	„ „ „
Für den Sauerstoffverbrauch .	227,0	„ „ „

Bei Loewy führt nun schon ein Seeaufenthalt von wenigen Stunden zu einer beträchtlichen Steigerung des Gaswechsels.

Wir fuhren, wie erwähnt, direkt auf dem Landweg am 10. August nach Hoyerschleuse. Es folgte eine zweistündige Überfahrt über das vollkommen ruhige Wattenmeer. Um 5 Uhr trafen wir in Westerland ein, wo sofort mit der Einrichtung unseres kleinen Laboratoriums begonnen wurde. Gegen 7 Uhr abends kamen wir an den Strand, wo wir uns bis gegen 10 Uhr aufhielten. Wir setzten uns also nur drei Stunden dem an diesem Abend allerdings scharfen Südwestwind aus. Dieser verursachte eine starke Brandung, infolge der die Luft auf der am Strande gelegenen Wandelbahn, auf der wir uns aufhielten, einen reichen Kochsalzgehalt enthielt. Brillengläser und Bart waren sehr bald von einer dünnen Salzschicht überzogen. Am nächsten Morgen betrug bei Loewy:

Das Atemvolumen . . .	4956,7	ccm pro Minute
Die Kohlensäureproduktion	207,7	„ „ „
Der Sauerstoffverbrauch .	254,3	„ „ „

Der letztgenannte war also deutlich gesteigert bei einem nur um etwa ½ Liter gesteigerten Atemvolumen. Diese Steigerung des Verbrauchs muss als eine reelle betrachtet werden, da sie nicht nur weit über dem Durchschnitt, sondern auch weit über dem maximalen Wert des in Berlin festgestellten Umsatzes liegt. Aber diese Wirkung klingt sehr bald ab. Trotz andauernd starken Seewindes, scharfen Seeganges und eines mehr als einen halben Tag dauernden Aufenthaltes am Strande geht am nächsten Tage bei gleich hohem Atemvolumen die Kohlensäureproduktion und der Sauerstoffverbrauch zurück auf 202,4 bezw. 247,8 ccm. Am dritten Tage sind die Werte zu den Berliner Maximalwerten zurückgekehrt:

Kohlensäureproduktion	189,8	ccm pro Minute
Sauerstoffverbrauch .	238,9	„ „ „

Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Wind nach Osten umgeschlagen, also Landwind eingetreten war. Die Luft war weich und auch die Dünung eine geringere geworden. Auf diesem am dritten Tage gewonnenen Werte erhält sich der Gaswechsel bis

zum Ende des Aufenthaltes, d. h. zehn Tage fast konstant, trotzdem bald wieder kräftige Seewinde und starker Wellenschlag eingesetzt hatten. Auch die inzwischen genommenen sieben Bäder hatten also keine bleibende Steigerung des Verbrauchs zur Folge.

Wiederum anders war der Effekt bei der dritten Versuchsperson.

C. Franz Müller: Körpergewicht 70 kg, Körpergrösse 170 cm, mässiges Fettpolster.

Tabelle C.

Vorversuche in Berlin (Müller).

Versuchsnummer	Datum	Atemvolumen reduziert	Kohlensäurebildung pro Min.	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Resp.-Quotient	Bemerkungen
1	28. Juli 1903	4967,0	220,0	251,7	0,874	3 Std. n. d. Frühstück. Bequeme Lage auf der Chaiselongue
2	28. „ 1903	5411,6	218,6	246,9	0,885	
	Mittel	**5189,3**	**219,3**	**249,3**	**0,889**	
	März/April 1901	—	**196,1**	**248,2**	**0,790**	Mittel aus 3 Versuchen

Versuche auf Sylt.

Versuchsnummer	Datum	Atemvolumen reduziert	Kohlensäurebildung pro Min.	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Resp.-Quotient	Bemerkungen
1	11. Aug. 1903	5336,0	218,2	268,4	0,813	Alle Versuche sind frühmorgens nüchtern bei Bettruhe oder auf der Chaiselongue ausgeführt
2	12. „ 1903	4997,1	224,9	269,3	0,835	
3	13. „ 1903	5525,7	231,5	272,4	0,850	
4	14. „ 1903	5564,1	216,4	258,2	0,838	
5	21. „ 1903	5152,8	214,9	274,4	0,783	
	Mittel	**5315,1**	**221,2**	**268,5**	**0,824**	

Bei M. wurden in Berlin nur zwei Versuche ausgeführt, da die erhaltenen Werte vollkommen mit den zwei Jahre vorher in Berlin festgestellten übereinstimmten. Der Mittelwert dieser zwei auch unter sich gut stimmenden Zahlen ist daher als Normalwert zu betrachten.

Für das Atemvolumen . . . 5189,3 ccm pro Minute
Für die Kohlensäureproduktion 219,3 „ „ „
Für den Sauerstoffverbrauch . 249,3 „ „ „

Auf Sylt war auch bei dieser Versuchsperson vom ersten Tage ab eine Steigerung des Stoffumsatzes zu beobachten. Wenn diese auch, absolut genommen, geringer ist als bei Loewy (nämlich 7,6 %

gegenüber 12 %), so ist sie doch dadurch besonders interessant und als nicht zufällig, sondern wirklich durch das Klima bedingt anzusehen, dass sie eine dauernde ist und sich während der ganzen Aufenthaltszeit auch annähernd auf der gleichen Höhe hält. Der niedrigste Wert am vierten Versuchstage ist vielleicht auf das vorübergehend herrschende milde Wetter zu beziehen. Eine deutliche Gewöhnung an das Seeklima, wie sie bei Loewy anzunehmen ist, ist hier, während der zwölftägigen Versuchsdauer wenigstens, nicht zu erkennen. —

Vergleichen wir die Ergebnisse an uns Dreien, so zeigen sich deutliche, individuelle Differenzen der Klimawirkung. Während sich bei der einen Versuchsperson (Frau M.), bei der man vielleicht gemäss ihrer Körperkonstitution und leichteren Erregbarkeit, eine besonders starke Einwirkung der Seeluft erwarten durfte, tatsächlich kein Effekt bezüglich des Niveaus des Ruhestoffwechsels zeigte, sehen wir bei Loewy eine im Anfang erhebliche, aber sehr schnell abklingende Steigerung desselben; bei Müller ist die gleichfalls vorhandene Steigerung eine etwas geringere, bleibt jedoch während der ganzen Versuchsdauer konstant.

II. Einfluss der Seebäder auf den Gaswechsel.

Wie schon einleitend erwähnt, hatten wir nicht die Absicht, das Verhalten des Gaswechsels im Seebade selbst oder sofort danach festzustellen, sondern wir wollten untersuchen, ob etwa eine bis dahin noch nicht erwiesene, länger dauernde Nachwirkung bestehe, durch die der Ruhegaswechsel noch zu einer Zeit gesteigert ist, in der weder subjektiv ein Erregungszustand noch objektiv irgendwelche stärkere Änderung des Pulses oder der Atemfrequenz sowie des Verhaltens der Haut zu beobachten ist. Subjektiv ganz unbeeinflusst war der körperliche Zustand zu der Zeit, in der wir unsere Versuche anstellten, d. h. $^3/_4$—$4^3/_4$ Stunden nach dem Bade, allerdings nicht in allen Fällen. Aber die eigentümliche Müdigkeit und das Schlafbedürfnis, das sich bei uns bisweilen bemerkbar machte und ja vielfach von Besuchern der Seebäder beobachtet wird, hätte den Gaswechsel eher auf sein Minimum bringen als ihn anregen müssen. Dieser Zustand äusserte sich auch objektiv während des eigentlichen Respirationsversuches in einer zuerst von A. Mosso näher beschriebenen Art, d. h. in einer Änderung der Atemmechanik. Mosso wies darauf hin, dass die Atmung im Schlaf eine ungleich-

mässige wird, dass die einzelnen Atemzüge sich nicht in gleichen Pausen folgen, und dass ihre Tiefe sehr erheblich wechselt. Der Atemtypus des Schlafenden gleicht oft dem sogenannten Cheyne-Stokes'schen Typus. Etwas Ähnliches konnten wir, wie gesagt,

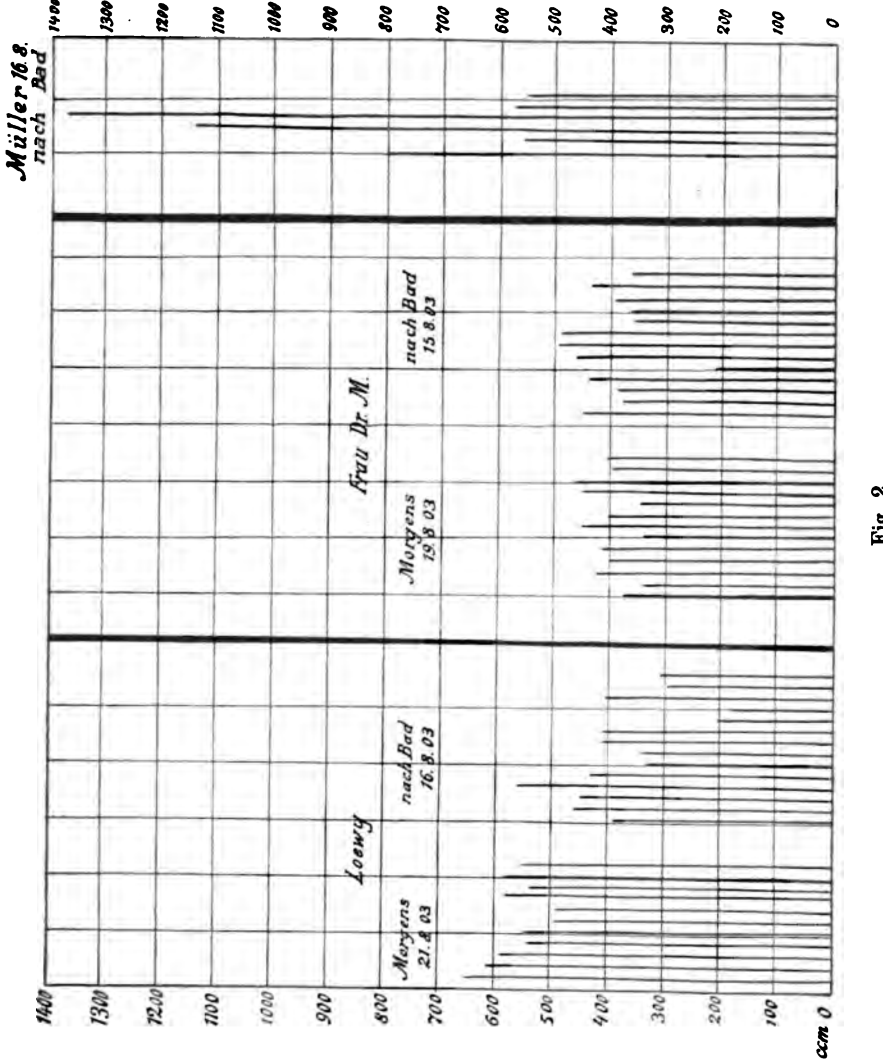


Fig. 2.

auch in unseren Versuchen beobachten. Auch hier war die Folge der einzelnen Atemzüge oft eine ungleichmässige, und die Intervalle zwischen ihnen wechselten; jedoch können wir dafür einen objektiven Beleg nicht beibringen, da wir keine Einrichtung zur graphischen

Wiedergabe der Atemzüge besassen. Ausserdem wechselte die Tiefe der einzelnen Atemzüge in viel erheblicherer Weise, als dies in den nicht durch Bäder beeinflussten Versuchen der Fall war. Als Beispiele geben wir das auf S. 463 angegebene Diagramm.

In ihnen zeigen die einzelnen Vertikalstriche die pro Atemzug exspirierten Kubikzentimeter Luft an. Der Umfang des einzelnen Atemzuges wurde direkt an der Gasuhr abgelesen und notiert. Die Zahl der Vertikalstriche entspricht der Anzahl der während je einer Minute erfolgten Atemzüge; sie sind in gleichen Abständen verzeichnet, obwohl — wie eben hervorgehoben — die Zeitintervalle zwischen je zwei Atemzügen nicht stets gleich waren.

Am meisten beeinflusst zeigt sich die Atemmechanik bei Dr. M., weniger, aber noch sehr deutlich bei L., am geringsten war der Effekt auch hier bei Frau M.

Aber nicht nur die Atemmechanik, sondern auch der Atmungchemismus zeigt, wie unzweideutig aus der folgenden Tabelle *D* hervorgeht, noch längere Zeit nach Verlassen des Bades eine deutliche Änderung.

(Siehe Tabelle D auf S. 465.)

Die erreichte Steigerung des Ruhegaswechsels ist ebenso wie die durch Einwirkung des Seeklimas bedingte eine individuell verschieden grosse. Sie ist aber wenigstens während der ersten Stunden nach dem Bade eine erheblichere als die durch die klimatischen Faktoren allein hervorgerufene.

Interessant ist, dass die Beeinflussung der Atemmechanik und des Atmungschemismus bei uns ganz parallel gingen. Ein Vergleich obiger Diagramme mit den mitgeteilten Werten lässt erkennen, dass in beiden Fällen die geringste Änderung bei Frau M., die erheblichste bei Dr. M. erhalten wurde, und dass Loewy in der Mitte steht. —

Wir sahen bei Frau M. keinen Einfluss des Klimas, dagegen ist in drei von vier Versuchen eine durch das Bad bedingte deutliche Steigerung des Ruheumsatzes zu konstatieren, die im zweiten Versuche noch 3³/₄ Stunden nach dem Bade fortbesteht. Bei Loewy ist 4³/₄ Stunden nach dem Bade keine Wirkung mehr zu sehen, dagegen ist in drei Versuchen noch 1—⁵/₄ Stunden nach Beendigung des Bades ein deutlicher, und zwar stärkerer Effekt als bei Frau M. festzustellen. Während das Klima allein bei ihm als höchste Steigerung einen Sauerstoffverbrauch von 254,3 ccm am

Tabelle D.

Versuche auf Sylt,

betreffend die Nachwirkung der Bäder.

Versuchsnummer	Datum	Atemvolumen reduziert	Kohlensäurebildung pro Minute	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Resp.-Quotient	Zeit nach dem Frühstück in Stunden	Zeit nach dem Bade	Bemerkungen
					Frau M.			
1	14. August 1903	5142,5	175,9	235,0	0,748	3	$1^1/_2$ Stdn. n. d. 1. Bade	Baddauer 3 Min. Keine Wellen. SO.-Wind 2—3
2	14. „ 1903	5113,3	181,5	235,2	0,772	$5^1/_4$	$3^3/_4$ „ „ „ 1. „	Baddauer 3 Min. Keine Wellen. SO.-Wind 2—3
3	16. „ 1903	4996,1	178,4	217,8	0,819	3	$1^1/_2$ „ „ „ 2. „	Baddauer 3 Min. Starker Wellenschlag. W.-Wind 5
4	20. „ 1903	4911,0	180,2	232,1	0,777	$2^1/_2$	1 „ „ „ 5. „	Baddauer 3 Min. Guter Wellenschlag. W.-Wind 2-3
					Loewy.			
1	15. August 1903	5292,9	193,7	250,3	0,774	$2^3/_4$	$1^1/_4$ Stdn. n. d. 1. Bade	Baddauer 4 Min. Mässiger Wellenschl. SW.-Wind 4-3
2	15 „ 1903	4898,3	179,3	242,0	0,741	$6^1/_4$	$4^3/_4$ „ „ „ 1. „	Baddauer 4 Min. Mässiger Wellenschl. SW.-Wind 4-3
3	18. „ 1903	6016,5	211,2	267,7	0,789	$2^1/_2$	1 „ „ „ 4. „	Baddauer 10 Min. Starker Wellenschlag. N.-Wind 2
4	20. „ 1903	6051,7	212,4	263,9	0,805	3	1 „ „ „ 6. „	Baddauer 6 Min. Starker Wellenschlag. SW.-Wind 6
					Müller.			
1	16. August 1903	5769,4	221,5	266,5	0,831	3	$1^1/_2$ Stdn. n. d. 1. Bade	Baddauer 4 Min. Starker Wellenschlag. W.-Wind 5
2	18. „ 1903	6874,5	255,8	294,2	0,869	$2^1/_2$	$^3/_4$ „ „ „ 2. „	Baddauer 8-10 Min. Starker Wellenschlag. N.-Wind 2
3	20. „ 1903	6870,8	261,8	283,8	0,922	4	$^3/_4$ „ „ „ 4. „	Baddauer 5 Min. Starker Wellenschlag. SW.-Wind 6

ersten Aufenthaltstage bewirkt hatte, finden wir 5/4 Stunden nach einem sehr kurzen Bade einen Wert von 250,3 ccm, nach 6—10 Minuten dauernden Bädern an späteren Tagen dagegen einen Sauerstoffverbrauch von 263,9 bezw. 267,7 ccm noch eine Stunde nach Beendigung des Bades. Bei Müller endlich hatte sich insofern die stärkste Beeinflussbarkeit durch das Seeklima gezeigt, als sein Ruhegaswechsel dauernd deutlich gesteigert blieb. Er zeigte sich auch der Wirkung des Bades am meisten zugänglich, indem die Steigerungen des Gaswechsels, 3/4 Stunde nach dem Bade gemessen, die erheblichsten sind, die in unseren Versuchen vorkommen. Gegenüber 268,5 ccm Sauerstoffverbrauch im Mittel, die durch das Sylter Klima an sich zustande kamen, sehen wir hier an einem Tage einen Wert von 283,8, an einem anderen Tage von 294,2 ccm[1]).

Zusammenfassung.

Unsere Versuche ergeben somit, dass das Seeklima in der Tat imstande ist, eine Anregung des Stoffumsatzes hervorzurufen, dass ausserdem das Seebad in noch höherem Masse weit über die Zeit hinaus, während der es direkt auf den Organismus einwirkt, die Verbrennungsprozesse zu steigern vermag. Wir sehen allerdings, dass die Reaktionsfähigkeit eine individuell erheblich schwankende ist. Wir verkörpern gewissermassen drei Typen: der eine Typus zeigt mangelnde Reaktion gegenüber dem Klima, geringe gegenüber den Bädern, der zweite eine im Anfang starke, aber nach einigen Tagen abklingende Reaktion gegenüber den Klimafaktoren und eine deutliche gegenüber dem Bad, der dritte eine, soweit wir wenigstens unsere Versuche ausdehnen konnten, dauernde Beeinflussbarkeit gegenüber beiden. Bezüglich der Intensität der Reaktion können unsere Werte natürlich nur als Einzelbeispiele dienen. Bei Untersuchung einer grösseren Anzahl von Individuen werden gewiss

---

1) Ähnliche Untersuchungen und Ergebnisse enthält eine Mitteilung Rubners (Arch. f. Hyg. Bd. 46), die wir während der Ausführung unserer Untersuchung noch nicht kannten. In dieser „die Wirkung kurzdauernder Douchen und Bäder auf den respiratorischen Gaswechsel beim Menschen“ betitelten Arbeit findet Rubner, der sich wie wir des Zuntz'schen Verfahrens bediente, eine Stunde nach Einwirkung einer kalten Dusche (16°) bezw. eines kalten Bades bei einer Versuchsperson keinen deutlichen Effekt, wohl aber bei einer zweiten, und bei dieser einer auffallend hohen.

noch erheblichere Steigerungen zum Vorschein kommen, die die von uns gefundenen Werte vielleicht weit übertreffen werden. Auch für dasselbe Individuum müssen natürlich die Ergebnisse verschieden sein, je nachdem die für das Seeklima spezifischen Klimafaktoren mehr oder weniger ausgeprägt sind. Schon aus unserem geringen Zahlenmaterial scheint hervorzugehen, dass an den Tagen, an denen mildes Wetter und schwachen Seegang bringende Ostwinde herrschten, die Reaktion eine geringere war als an den Tagen mit scharfen Westwinden, und in gleicher Weise wird der Effekt, den das Seebad ausübt, sich mit der Kraft des Wellenschlages und der Wassertemperatur ändern. Ausgeschlossen wäre auch nicht, dass bei demselben Individuum eine zeitlich verschiedene Disposition besteht, so dass es auf dieselben Klimareize das eine Mal mehr, das andere Mal weniger reagiert.

Unsere Versuche haben somit für das Gebiet des Stoffwechsels dasselbe ergeben, was die klinische Beobachtung für eine Reihe anderer Funktionen festgestellt hat. Wir wissen, dass das Seeklima und noch mehr das Seebad bei zahlreichen Individuen, und bei den einzelnen in verschieden intensiver Weise, Änderung der Organfunktionen hervorruft, die als Anregung der Tätigkeit dieser Organe aufgefasst werden. Hierhin würde gehören: Anregung des Appetits, der Verdauungsfunktionen, psychische Erregungszustände u. a. m.

Man erklärt diese Änderungen dadurch, dass die auf die Aufnahmeorgane an der Peripherie wirkenden Reize Erregungen des Zentralnervensystems setzen, von dem aus dann, d. h. also reflektorisch, die erwähnten Änderungen in den verschiedenen Organsystemen hervorgerufen werden. Es fragt sich nun, ob wir es in unserem Fall, beim Stoffwechsel, mit einem wesensgleichen Vorgang zu tun haben, d. h. ob es sich um eine reflektorische Beeinflussung desselben handelt, die von Seeklima und Seebad ausgeht. Wir wissen, wie einleitend erwähnt, dass eine Reihe physikalischer Faktoren, die sich im Seeklima finden, in der Tat eine reflektorische, den Stoffwechsel anregende Wirkung haben. So verhält es sich besonders mit der starken Luftbewegung und niederen Temperatur, und die Frage ist nun, ob wir diese beiden Momente für die gefundene Steigerung des Stoffumsatzes verantwortlich machen können. Lassen wir starke Luftbewegung und Kälte auf den Körper wirken, so sehen wir ihre Wirkung im wesentlichen nur so lange bestehen, als diese Faktoren selbst einwirken. Hört der Einfluss der Kälte oder des Windes

auf, so kann zwar noch für einige Zeit eine gewisse Steigerung bestehen bleiben, aber bald kehrt der erhöhte Stoffumsatz zur Norm zurück. Ganz anders stellt sich ja aber in unseren Versuchen der Einfluss des Seeklimas dar: Nachdem wir am Tage der Ankunft auf Sylt nur drei Stunden am Meer gewesen waren, folgte eine ca. achtstündige Bettruhe, an deren Schluss der erste Respirationsversuch ausgeführt wurde. Während des Versuchs war also von dem Einfluss bewegter Luft oder niederer Temperatur keine Rede (der Untersuchte befand sich in Bettwärme). Auch von einer Nachwirkung des Strandaufenthaltes vom Tage zuvor kann, wenigstens im gewöhnlichen Sinne, nicht gesprochen werden. Nichtsdestoweniger ist bereits an diesem ersten Morgen der Effekt auf den Stoffumsatz bei den beiden durch das Klima überhaupt beeinflussbaren Personen vorhanden. Dieser Dauereffekt findet sich bei Müller bis zum Schluss seines Aufenthaltes. Bei ihm ist also der Ruhestoffwechsel auf ein dauernd höheres Niveau eingestellt. Bei Loewy kehrt diese höhere Einstellung allmählich zu den im Binnenlande gefundenen Werten zurück.

Die Wirkung, die das Seeklima auf den Stoffumsatz zeigt, ist somit eine eigenartige, die, soweit wir wissen, sich bisher nicht experimentell durch Einwirkenlassen der einzelnen in Betracht gezogenen Klimafaktoren erzielen liess. Man kann ihr nur eine und zwar wiederum klimatische an die Seite stellen; das ist die vom Höhenklima ausgehende. Auch diese vermochte, wie einleitend erwähnt, bei fast allen, daraufhin untersuchten Individuen in gleichfalls individuell verschiedener Weise den Ruhestoffwechsel für längere oder kürzere Zeit auf ein höheres Niveau zu stellen. Für Loewy und Müller sind wir nun in der Lage, über die Reaktionsfähigkeit ihres Stoffumsatzes gegenüber den Einflüssen des Höhenklimas bestimmte Aussagen zu machen. In demnächst zu veröffentlichenden Versuchen, die bereits im Jahre 1901 in den Alpen in verschiedenen Höhenlagen ausgeführt wurden, sowie aus der von A. Loewy 1896 veröffentlichten Arbeit ergibt sich, dass bei Loewy auch das Hochgebirge den Stoffumsatz zu steigern vermag, eine Steigerung, die ebenso wie am Meer allmählich wieder zurückgeht. Allerdings war Loewy relativ sehr wenig empfänglich für die klimatischen Reize der Höhenluft, denn bis zu 3000 m Höhe (auf dem Brienzer Rothorn, 2100 m, und auf Col d'Olen, 2900 m) war eine Steigerung nicht nachzuweisen.

Erst in 3700 m auf der Gnifettihütte und in 4560 m auf der Signalkuppe des Monte Rosa war sie ausgeprägt vorhanden. — Bemerkt sei nebenher, dass bei den anderen Teilnehmern der Expedition teilweise schon von 2000 m Höhe ab eine Wirkung zu erkennen war. — Für Müller erwies sich selbst die Höhe von 4560 m als unwirksam, trotzdem er übrigens dort ebenso wie die anderen unter den Beschwerden der Bergkrankheit litt. Auffallend und interessant erscheinen uns nun dabei zwei Punkte: erstens, dass bei Loewy das Seeklima sofort den Effekt hervorrief, den im Gebirge erst gewaltige und praktisch-medizinisch nicht mehr in Betracht kommende Erhebungen über den Meeresspiegel zustande brachten; zweitens — was noch merkwürdiger ist — dass auf Müller die Höhenluft bis zu den höchsten in Europa erreichbaren Höhenlagen überhaupt keinen Effekt zeigte, während dieser sich beim Seeklima in noch intensiverer Weise als bei Loewy äusserte. Es ist danach die individuelle Beeinflussbarkeit für See- und Höhenklima eine ganz verschiedene, wobei von vornherein nicht zu sagen ist, wer durch das eine, wer durch das andere oder wer durch beide eine Anregung seines Stoffwechsels erfahren wird. Man kann auch nicht etwa aus der Anregung des Appetits an der See auf eine Steigerung des Stoffumsatzes schliessen. Frau M. hatte vom ersten Tage ihres Sylter Aufenthaltes ab einen sehr deutlich gesteigerten Appetit und trotzdem war ihr Gaswechsel gegenüber dem in Berlin gar nicht verändert.

Diese Tatsache ist auch theoretisch wichtig. Sie beweist, dass die allgemeine Annahme, die Steigerung des Appetits sei eine Folge der gesteigerten Verbrennungsprozesse, nicht zutrifft. Man muss vielmehr annehmen, dass beide Effekte koordiniert sind, dass die Reize des Seeklimas den Stoffumsatz und den Appetit unabhängig voneinander und eventuell einseitig anzuregen vermögen.

Diese Erfahrung führt uns weiter zu der Frage, welche Faktoren es denn nun eigentlich sind, die die gefundene Klimawirkung herbeiführen. Für das Hochgebirgsklima konnte, wie einleitend schon hervorgehoben, auf Grund analoger Versuche im luftverdünnten Raum des pneumatischen Kabinets so viel gesagt werden, dass die Luftverdünnung allein nicht der wirksame Faktor sein kann. Diese Anschauung wird durch die im vorliegenden mitgeteilten Tatsachen bekräftigt, da ja auch beim vollen Atmosphären-

druck am Meer eine analoge Wirkung zustande kommt. Man muss also die anderen Klimafaktoren zur Erklärung heranziehen und wird dabei zunächst an die charakteristischsten denken, an die starke Insolation, Luftbewegung und die niedere Lufttemperatur. Aber jeder einzelne kann unsere Ergebnisse nicht erklären, denn er ist für sich allein nur imstande, den Stoffumsatz während der Dauer seiner Einwirkung und eventuell relativ kurze Zeit nachher zu steigern. Zur Erklärung einer dauernden Erhöhung eines Stoffumsatzes, d. h. einer solchen, die, soweit unser Versuchsmaterial zeigt, mindestens von einem Tage bis zum anderen anhält und bei täglich erneuter Reizwirkung zu einem während mehrerer Wochen erhöhten Niveau des Ruheumsatzes führen kann, müssten wir entweder ein passendes Zusammenwirken der drei Faktoren heranziehen oder vermuten, dass neben diesen noch andere wirksam sind, deren Natur oder Bedeutung wir bis jetzt noch nicht kennen. An diesem Punkt muss man den Boden der Tatsachen verlassen und sich auf das Gebiet der Hypothese begeben. Wir wissen nicht, wie sich das Zusammenwirken verschiedener Klimafaktoren im Hochgebirge und an der See gestaltet, und ob die Resultante eine in beiden Fällen differente oder in ihrer Wirkung gleichartige ist. Wäre sie different, so könnte dadurch die Tatsache erklärt werden, dass der Stoffwechsel des einen nur im Hochgebirge, oder nur am Meer, oder an beiden Stellen beeinflusst wird; wäre sie gleich, so müssten wir eben zur Erklärung ein neues, klimatisches Moment heranziehen, ganz abgesehen davon, dass ja die individuelle Erregbarkeit zeitlich wechseln könnte.

Nun ist in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf das elektrische Verhalten der Atmosphäre gelenkt und speziell darauf hingewiesen worden, ob nicht die Symptome der Bergkrankheit gerade auf das eigentümliche Verhalten der Luftelektrizität im Hochgebirge zurückzuführen seien. Es wäre ja aber auch wohl möglich, dass sie in ähnlicher Weise den gesamten Stoffumsatz beeinflusst. Die im Hochgebirge ausgeführten Messungen der elektrischen Leitfähigkeit der Luft (übrigens auch des Potentialgefälles, was jedoch für uns nicht in Betracht kommt) haben ausserordentlich hohe Werte ergeben, die zunächst an sich zu den Änderungen des Stoffwechsels noch nicht in Beziehung gesetzt werden können. Würden sich aber an der See gleichfalls auffallend hohe Werte finden, so würde dies die Annahme eines Zusammenhanges zwischen dem Verhalten der

Luftelektrizität und der Steigerung des Gaswechsels näherlegen. Aus diesem Grunde haben wir eine grössere Reihe von elektrischen Bestimmungen auf Westerland und Helgoland ausgeführt, und zwar sowohl auf der Düne hinter dem Strande bezw. auf dem Oberland von Helgoland als am Meeresstrande selbst. Wegen der Einzelheiten sei nochmals auf die Tabelle I des Anhanges verwiesen und auf die in der Physikalischen Zeitschrift Band 5 erschienene Arbeit, in der eine genauere Besprechung der Versuche gegeben ist. Hier sei nur als allgemeines Resultat hervorgehoben, dass sich das Leitvermögen am Meer anders verhält als im Hochgebirge. Es war erheblich geringer als dort; dagegen zeigte sich eine deutlich erhöhte negative Unipolarität. Man muss daher die Frage offen lassen, ob das elektrische Verhalten am Meer irgendeinen Einfluss auf die beobachteten Veränderungen des Stoffwechsels hat. Und wenn am Meer bei der geringen elektrischen Leitfähigkeit der Luft derselbe Effekt zustande kommt wie im Hochgebirge bei hoher elektrischer Zerstreuung, so ist dies zum mindesten keine Stütze für die Anschauung, dass gerade die elektrische Leitfähigkeit der Luft im Hochgebirge der massgebende Faktor für die physiologische Wirkung sein sollte. Es wäre ja allerdings möglich, dass nicht für jedes Individuum derselbe Faktor in Betracht kommt, dass z. B. der eine durch hohe elektrische Spannung, der andere durch das Zusammenwirken von Wind, Kälte und Feuchtigkeit, der dritte durch beides, ein anderer vielleicht durch den Salzgehalt der Seeluft dauernd erregt wird, während es andere Individuen gibt, die sich gegenüber allen klimatischen Reizen vollkommen refraktär verhalten. So befinden wir uns bezüglich der Gründe der Wirkung des Seeklimas auf den Stoffwechsel noch genau so im unklaren wie beim Hochgebirgsklima. Unsere Versuche konnten nur die Tatsache feststellen, dass das Seeklima Reize enthält, die geeignet sind, den Stoffwechsel gewisser Individuen zu steigern, und dass auch das Seebad eine nicht auf seine Dauer beschränkte Anregung des Stoffwechsels herbeiführt. Wie bei allen Reizen so gibt es auch hier sich refraktär verhaltende Individuen. Über die Faktoren, die im Einzelfalle das wirksame Moment darstellen, werden weitere Untersuchungen Aufschluss bringen müssen.

Tabelle I.

Sylt.

Datum	Zeit h ′	Ort auf Westerland	Wetter	Windstärke, Richtung	Barometerstand	I $E-$	I $E+$	I $a-$	I $a+$	I q	Potentialgefälle in Volt pro 1 Meter
11. August	6 5 p	Düne	Etwas bewölkt; zeitweise Sonne	W 2	762,0	5,556	2,405	1,218	0,527	2,310	452
13. "	10 00 a	Düne	Sonne	W 3	762,5	5,476	1,739	1,201	0,318	3,149	598
14. "	10 00 a	Strand auf Buhne	Sonne; Meer ruhig; Ebbe	SO 2	—	6,104	5,827	1,339	1,278	1,048	190
14. "	12 00	Düne	Sonne	SO 3	756,0	7,433	3,540	1,630	0,776	2,100	609
15. "	12 00	Düne	Sonne	SW 4	748,0	10,117	4,210	2,209	0,923	2,403	344
16. "	4 00 p	Strand 5 m vom Wasser	Sonne; mittlere Wellen; steigende Flut	W 5	753,5	7,222	3,092	1,584	0,678	2,336	302
16. "	5 30 p	Düne	Sonne	W 5	—	6,339	1,561	1,390	0,342	4,061	990
23. "	3 00 p	Strand 10 m vom Wasser	Leicht bewölkt; zeitweise Sonne; fallende Flut	SO 3	—	5,471	3,814	1,200	0,836	1,434	335
23. "	5 00 p	Düne	Zunehmende Bewölkung; Regen droht	SO 4	758,8	7,633	4,948	1,674	1,085	1,543	610
25. "	6 00 p	Düne	Sonne	SW 3	758,0	8,746	2,101	1,918	0,461	4,163	780
28. "	12 30	Düne	Sonne; Meer sehr bewegt	W 6	758,0	5,281	3,139	1,158	0,688	1,682	—
Gesamtmittel		Sylt	—	—	—	—	—	1,512	0,719	2,384	522
Versuche auf Düne .		Sylt	—	—	—	—	—	1,568	0,641	2,676	626
Versuche auf Strand.		Sylt	—	—	—	—	—	1,374	0,981	1,606	278

Helgoland.

Datum	Zeit h ′	Ort	Wetter	Windstärke, Richtung	Barometerstand	$E-$	$E+$	$a-$	$a+$	q	Potentialgefälle in Volt pro 1 Meter
3. September	12 30	Düne 10 m vom Wasser; N-Spitze	Sonne, dann leicht bedeckt; Ebbe; Wind direkt v. Wasser	WNW 2	—	4,670	3,047	1,024	0,668	1,533	490
4. "	2 30 p	Düne 10 m vom Wasser; N-Spitze	Sonne; Ebbe; Meer sehr ruhig	SO 1	—	5,821	1,197	1,276	0,262	4,863	—
3. "	5 00 p	Oberland, SW-Seite	Sonne, warm; später leicht bewölkt	—	—	7,280	0,397	1,596	0,871	1,834	668
4. "	5 00 p	Oberland, NW-Rand, direkt zum Meer	Sonne verdeckt durch Cumuli	SO 1	—	7,253	4,152	1,590	0,910	1,747	490

Tabelle II.

August 1908; Westerland; Ortszeit (27 Min. vor mitteleuropäischer Zeit).

Datum	Temperat.-Extreme abgelesen 9h p			Luft-temperatur				Bewölkung 0—10				Wind: Richtung und Stärke 0—12				Niederschläge Form und Zeit	Gewitter
	Max.	Min.	Dif.	7 a	2 p	9 p	Tages-mittel	7 a	2 p	9 p	Tages-mittel	7 a	2 p	9 p	Höhe 7 a		
9.	18,0	11,8	6,2	15,7	16,8	15,0	15,6	8	7	2	5,7	S 3	SW 4	W 3	—		
10.	16,5	14,3	2,2	16,0	16,0	15,0	15,6	9	10 ♃°	7	8,7	SW 3	SW 3	W 3	—	♃° *sch* 1—2 *p*	
11.	16,3	13,3	3,0	14,3	16,0	14,0	14,6	9	5 ⊙	1	5,0	W 4	NW 3	W 1	0,4		
12.	14,2	11,3	2,9	12,0	14,0	12,7	12,8	10 ♃'	10	9	9,7	SO 1	O 3	NO 3	3,9	♃' 5 *a* bis 11 *a*, ♃ *sch p*	
13.	16,5	12,3	4,2	14,6	16,5	13,1	14,3	5 ⊙	5 ⊙	7	5,7	NW 3	SW 3	SW 1	6,5		
14.	22,4	12,3	10,1	15,0	21,8	19,7	19,1	7 ⊙	8 ⊙	9	8,0	SO 2	SO 3	SO 4	0		
15.	20,5	14,7	5,8	17,0	19,6	16,0	17,2	9	2 ⊙	5	5,3	SW 4	SW 3	SW 4	0,5	♃° *n*, ♃' *sch* 5—6 *p*	ℱ Donner 5h 40', Dauer ½h, Regen von 6 *p* bis 6½ *p*, Wind S bis NO 1.
16.	16,4	12,8	3,6	15,0	15,6	13,5	14,4	7 ♃°	5 ⊙	10 ♃'	7,3	SW 5	W 5	W 5	2,3	♃° *sch a*—*p*	
17.	16,5	12,5	4,0	14,7	16,1	13,0	14,2	5 ⊙	4 ⊙	2	3,7	W 4	W 3	NW 3	3,1		
18.	16,6	11,3	5,3	14,0	15,7	12,0	13,4	5 ⊙	9	9	7,7	N 2	NO 2	NO 3	—	♃' 3 *p* bis 7 *p*	
19.	15,5	12,8	2,7	14,0	15,1	13,2	13,9	6 ⊙	5 ⊙	3	4,7	NW 4	NW 4	NW 4	4,4	♃ *n*	
20.	16,5	11,8	4,7	12,2	16,0	13,0	13,5	10 ♃'	5 ⊙	10 ♃'	8,3	W 2	SW 4	SW 4	1,1	♃' 6—7½ *a*, ♃ 12—1 *p*, ♃' spät	ℱ SW Zug nach O 6½ bis 6¾ *a*, ℱ 12½ bis 12¾ SW, Windstärke: Sturm 7—8 SW bis W *a*.
21.	16,4	12,3	4,1	15,3	15,5	13,5	14,5	10 ♃'	3 ⊙	2	5,0	SW 7	SW 6	W 4	23,4	♃' *n* bis 8 *a*	
22.	17,0	11,0	6,0	15,0	16,2	11,0	13,3	5 ⊙	3 ⊙	2	3,3	SW 3	NW 2	*C*	0,2		
23.	18,3	18,5	9,8	13,0	18,3	13,8	14,7	8	10°	10 ♃	9,3	SO 2	SO 4	O 3	—	♃ 6 *p*, *n* 0 *fr* (Tau)	
24.	16,5	10,8	5,7	11,0	15,5	15,0	14,1	9	7 ⊙	10	8,7	NO 1	O 2	W 2	13,7	♃' *n*	
25.	18,0	13,0	5,0	13,8	17,0	13,0	14,2	9	5 ⊙	5	6,3	SO 2	W 3	*C*	0,4	♃° *sch n*, ♃ *sch p*	
26.	14,8	12,3	2,5	14,0	14,8	14,0	14,2	5 ⌒	8	10	7,7	NW 3	NW 3	W 4	4,0	♃° *n* bis *a*, ⌒ *a*	
27.	16,2	13,3	2,9	15,5	16,0	16,2	16,0	9	9	10	9,3	SW 3	SW 4	SW 5	1,1		
28.	17,0	12,5	4,5	15,2	16,1	15,0	15,3	6 ⊙	5 ⊙	5	5,3	W 5	W 6	W 5	3,4	♃ *n*	
29.	15,8	11,8	4,0	13,6	15,6	13,0	13,8	10 ♃	6 ⊙	7	7,7	W 4	NW 5	NW 5	5,0	♃ *n* bis *a*	

Zeichenerklärung: *a* vormittags; *p* nachmittags; *n* nachts; *fr* frühmorgens; ⊙ Sonne; ♃° Regen schwach; ♃' Regen stärker; *sch* Regenschauer; ⌒ Regenbogen; *C* Wind von SW nach NO ziehend; ℱ Gewitter.

Tabelle III

Nr. des Versuchs	Name	Datum	Barometer mm	Atemvolumen pro Minute abgelesen ccm	Atemvolumen pro Minute reduziert ccm	Sauerstoffdefizit %	Kohlensäurezuwachs %
		Berlin					
1	Frau M.	12. Juli 1903	757,0	4673,1	4114,5	5,19	4,11
2	"	12. Juli 1903	757,0	4346,1	3829,3	5,59	4,62
3	"	13. Juli 1903	749,9	3896,5	3426,6	5,64	4,48
4	"	13. Juli 1903	749,9	4092,9	3596,1	5,48	4,63
5	"	17. Juli 1903	750,1	4001,0	3486,3	5,29	4,21
6	"	18. Juli 1903	750,2	4179,5	3669,8	5,40	4,27
7	"	23. Juli 1903	756,3	4832,5	4278,2	5,16	4,32
8	"	23. Juli 1903	756,3	4950,6	4374,6	4,99	4,21
		Sylt					
9	"	11. Aug. 1903	758,0	5057,7	4523,6	4,91	3,94
10	"	12. Aug. 1903	757,0	5157,5	4636,9	4,56	3,59
11	"	13. Aug. 1903	760,5	4592,1	4116,2	4,73	3,73
12	"	14. Aug. 1903	755,0	5809,2	5142,5	4,57	3,42
13	"	14. Aug. 1903	754,0	5767,7	5113,3	4,60	3,55
14	"	15. Aug. 1903	747,0	5553,1	4853,9	4,55	3,72
15	"	16. Aug. 1903	750,0	5686,7	4996,1	4,36	3,57
16	"	19. Aug. 1903	750,0	5132,3	4591,3	4,89	3,89
17	"	20. Aug. 1903	755,0	5477,0	4911,0	4,72	3,67
		Berlin					
1	Loewy	24. Juli 1903	752,4	5051,4	4406,9	5,40	4,11
2	"	24. Juli 1903	752,4	4810,0	4190,0	5,18	4,11
3	"	27. Juli 1903	754,5	5668,0	4952,1	4,83	3,79
4	"	27. Juli 1903	754,5	5378,5	4691,6	4,90	3,99
5	"	3. Aug. 1903	—	4915,0	4506,3	4,93	4,05
6	"	3. Aug. 1903	—	4425,0	4054,3	5,31	4,09
		Sylt					
7	"	11. Aug. 1903	758,0	5574,3	4956,7	5,13	4,19
8	"	12. Aug. 1903	757,0	5610,0	4996,7	4,96	4,05
9	"	13. Aug. 1903	760,5	5566,7	5007,7	4,77	3,79
10	"	14. Aug. 1903	758,0	5882,5	5255,1	4,50	3,88
11	"	15. Aug. 1903	748,0	6066,7	5292,9	4,73	3,66
12	"	15. Aug. 1903	750,0	5590,8	4898,3	4,94	3,66
13	"	18. Aug. 1903	754,0	6699,0	6016,5	4,45	3,51
14	"	20. Aug. 1903	755,0	6749,3	6051,7	4,36	3,51
15	"	21. Aug. 1903	745,0	5800,0	5074,2	4,61	3,97
		Berlin					
1	Müller	28. Juli 1903	754,5	5663,6	4967,0	5,07	4,43
2	"	28. Juli 1903	754,5	6181,8	5411,6	4,56	4,04
		Sylt					
3	"	11. Aug. 1903	758,0	6000,0	5336,0	5,03	4,09
4	"	12. Aug. 1903	757,0	5620,9	4997,1	5,39	4,50
5	"	13. Aug. 1903	760,5	6181,8	5525,7	4,93	4,19
6	"	14. Aug. 1903	758,0	6255,6	5564,1	4,64	3,89
7	"	16. Aug. 1903	750,0	6554,5	5769,4	4,62	3,84
8	"	18. Aug. 1903	752,0	7711,1	6874,5	4,28	3,72
9	"	20. Aug. 1903	755,0	7688,9	6870,8	4,13	3,81
10	"	21. Aug. 1903	745,0	5891,7	5152,8	5,32	4,17

Generaltabelle.

Pro Minute Sauerstoffverbrauch ccm	Pro Minute Kohlensäurebildung ccm	Resp.-Quotient	Atemfrequenz pro Minute	Bemerkungen
213,5	169,1	0,798	14	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
214,1	176,9	0,827	12—13	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
193,3	153,5	0,794	11	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
197,1	166,5	0,845	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
184,4	146,8	0,796	11—12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
198,1	156,7	0,791	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhc
220,7	184,8	0,837	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
218,3	184,2	0,844	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
222,1	178,3	0,802	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
211,4	166,5	0,787	13	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
194,7	153,5	0,789	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
235,0	175,9	0,748	14—15	$1^{1}/_{2}{}^{h}$ n. d. Bade, 3^{h} n. d. Frühstück
235,2	181,5	0,772	14—15	$3^{3}/_{4}{}^{h}$ n. d. Bade, $5^{1}/_{4}{}^{h}$ n. d. Frühstück
220,8	180,6	0,818	14	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
217,8	178,4	0,819	11	$1^{1}/_{2}{}^{h}$ n. d. Bade, 3^{h} n. d. Frühstück
224,7	178,1	0,793	14	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
232,1	180,2	0,779	14	1^{h} n. d. Bade, $2^{1}/_{2}{}^{h}$ n. d. Frühstück
238,2	181,1	0,760	11	4^{h} n. d. Frühtüsck auf Chaiselongue
216,9	172,2	0,794	12	4^{h} n. d. Frühstück auf Chaiselongue
239,3	187,7	0,784	12	3^{h} n. d. Frühstück auf Chaiselongue
230,1	187,2	0 813	12	3^{h} n. d. Frühstück auf Chaiselongue
222,2	182,5	0,822	11	3^{h} n. d. Frühstück auf Chaiselongue
215,3	165,4	0,768	11	3^{h} n. d. Frühstück auf Chaiselongue
254,3	207,7	0,817	10	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
247,8	202,4	0,816	12	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
238,9	189,8	0,794	10	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
236,5	203,9	0,862	10—11	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
250,3	193,7	0,774	13	$2^{3}/_{4}{}^{h}$ n. d. Frühstück, $1^{1}/_{4}{}^{h}$ n. d. Bade
242,0	179,3	0,741	14	$6^{1}/_{4}{}^{h}$ n. d. Frühstück, $4^{3}/_{4}{}^{h}$ n. d. Bade
267,7	211,2	0,789	14	$2^{1}/_{2}{}^{h}$ n. d. Frühstück, 1^{h} n. d. Bade
263,9	212,4	0,805	14	3^{h} n. d. Frühstück, 1^{h} n. d. Bade
233,9	201,4	0,861	11	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
251,7	220,0	0,874	8	3^{h} n. d. Fiühstück auf Chaiselongue
246,9	218,6	0,885	8	3^{h} n. d. Frühstück auf Chaiselongue
268,4	218,2	0,813	8	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
269,3	224,9	0,835	6—7	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
272,4	231,5	0,850	8	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
258,2	216,4	0,838	7	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe
266,5	221,5	0,831	5—6	3^{h} n. d. Frühstück, $1^{1}/_{2}{}^{h}$ n. d. Bade
294,2	255,8	0,869	6	$2^{1}/_{2}{}^{h}$ n. d. Frühstück, $^{3}/_{4}{}^{h}$ n. d. Bade
283,8	261,8	0,922	6	4^{h} n. d. Frühstück, $^{3}/_{4}{}^{h}$ n. d. Bade
274,4	214,9	0,783	10	Frühmorgens, nüchtern, Bettruhe

(Aus dem Institut für allgem. u. experim. Pathologie der Universität Wien.)

Ueber die Wirkung der Kalisalze auf das Herz und die Gefässe von Säugethieren.

Von

Privatdocent Dr. **Ludwig Braun.**

(Mit 5 Textfiguren.)

Die ersten Untersuchungen über die Wirkung der Kalisalze auf das Herz hat Blake[1]) ausgeführt; er gab an, dass Kalisalze, in's Blut injicirt, direct auf das Herz wirken und durch Herzstillstand den Tod herbeiführen können.

Nach ihm haben Bernard und Grandeau[2]) gelehrt, der rasche Tod nach Injection von Kalilösungen in die Jugularvene erfolge nicht durch Asphyxie, sondern durch Veränderung der Blutzusammensetzung; Herz und Lunge zeigen bei der Section völlig normalen Zustand.

Traube[3]) bezeichnet im Gegensatze zu Bernard und Grandeau die Wirkung der Kalisalze als jener der Digitalis gleich. „Wenn ich die Curven ansehe, vermag ich“ — sagt er — „kaum einen Unterschied anzugeben .... Auch die Erscheinungen am Herzen sind vollkommen denen bei der Digitalis-Vergiftung gleich. Wenn der Tod durch Digitalis eingetreten ist, findet man bei sofortiger Eröffnung des Thorax das Herz vollständig bewegungslos. Lässt man jetzt die stärksten indirecten Ströme auf dasselbe einwirken, so vermag man auch nicht die Spur einer Contraction hervorzubringen, weder am ganzen Herzen noch an einzelnen Muskelbündeln, während man zur selben Zeit und noch über ½ Stunde lang an den einzelnen

1) Blake, Edinb. med. and. surg. journal. 1839.

2) Bernard und Grandeau, Journ., de l'Anat. et Physiol. t. 1 p. 378, cit. nach P. Guttmann, Berliner klin. Wochenschr. 1865.

3) Traube, Ges. Beiträge Bd. 1 S. 383.

Körpermuskeln und selbst noch am Zwerchfell durch schwächere Ströme Zuckungen hervorrufen kann. Ganz so verhält sich das Herz, wenn der Tod durch Kalium nitricum eingetreten ist. — Kleine Dosen von Kalium nitricum bewirken eine Verminderung der Pulsfrequenz und Druckerhöhung; werden nun die Vagi durchschnitten, dann steigt die Pulsfrequenz enorm und gleichzeitig der Druck. — Auch bei der Prüfung der Wirkung des Kalium nitricum bei durchschnittenen Vagis zeigte sich das Gleiche wie bei Injectionen von Digitalis: Trotz der durchschnittenen Vagi vermindert sich bei Einspritzung einer kleinen Dosis die Pulsfrequenz unter steigendem Druck. Werden aber die Einspritzungen kurz nach einander wiederholt, so tritt keine Frequenzverminderung ein, während der Druck noch jedes Mal in die Höhe geht.

Auch Paul Guttmann[1]) hat in einer grossen Reihe experimenteller Untersuchungen den Beweis der Herzwirkung der Kalisalze erbracht, die nach ihm darin besteht, dass die Anzahl der Contractionen abnimmt und deren Energie geschwächt wird. „In kleinen Dosen setzen sie nur vorübergehend die Herzthätigkeit herab; wiederholte kleine Gaben haben cumulative Wirkungen und tödten; grosse Gaben führen rasch Herzstillstand herbei, während die Erregbarkeit und Functionsfähigkeit der Skelettmuskulatur noch lange erhalten ist. — Ein mit Kalisalzen vergifteter Frosch führt bei vollständigem Stillstande des Herzens noch kräftige Muskelbewegungen aus.

Die Resultate Guttmann's stehen mit jenen von Traube im Einklang; auch er führt die verlangsamende Wirkung kleiner Gaben auf Vaguswirkung, die gleiche Wirkung vergiftender Kaligaben aber auf die Lähmung des musculo-motorischen Apparates im Herzen zurück, da das Herz nach solchen Vergiftungen auch trotz Vagusdurchschneidung und trotz Lähmung der Herzvagus-Endungen durch Curare zum Stillstande komme. Der Herzstillstand trete demnach ohne Betheiligung der Vagi ein."

Unsere Kenntnisse von der Wirkung der Kalisalze auf den Kreislauf sind durch Podcopaew[2]) gefördert worden, der die Ansicht aussprach, dass dieser Wirkung zum Theil eine Reizung der Vasomotoren zu Grunde liege, und einen Beweis dafür in der Milzverkleinerung erkannte, die nach der Einspritzung von Kalisalzen

1) Paul Guttmann, l. c.

2) Podcopaew, Virchow's Arch. Bd. 33.

in die Venen eintrat. Im Gegensatze zu Traube fand Podcopaew sodann eine Reihe von Verschiedenheiten zwischen Kalium- und Digitaliswirkung und zwar: Bei der Digitalisvergiftung werden die Herzbewegungen im Anfange sehr rasch, was er bei Vergiftungen mit Kalisalzen niemals beobachtet hat; bei Digitalisvergiftungen erfolgt der Herzstillstand in Systole, bei der Kaliumvergiftung in Diastole; die Digitalisvergiftung tritt ein, wohin immer das Gift injicirt wird, der Kalium-Herztod nur nach Injection der Salzlösung in das Blut.

In seinen Untersuchungen „Ueber die physiologische Wirkung der Fleischbrühe“ fand Kemmerich[1]), dass concentrirte Fleischbrühe in kleinen Dosen Zunahme der Zahl und der Stärke der Herzcontractionen, sowie Erhöhung des arteriellen Drucks, in grossen Dosen die Erscheinungen der Herzparalyse bewirke. Der Steigerung nach kleinen Dosen folge kein späteres Sinken des Pulses unter die normale Frequenz. — Das wirksame Princip der Fleischbrühe seien die Kaliumverbindungen.

Bunge[2]) hat die Angaben von Kemmerich über den Einfluss des Fleischextractes auf die Herzthätigkeit nicht bestätigen können. Er hält die Annahme für gerechtfertigt, dass die nach subcutaner Injection kleiner Dosen von Kalisalzen eintretende Pulsbeschleunigung bloss die Wirkung der Erregung durch den Schmerz sei; nach Injection von tödtlich wirkenden Dosen geht der Herzlähmung eine bedeutende Herabsetzung der Zahl und der Stärke der Herzcontractionen voraus.

Nach Aubert und Dehn[3]) erfolgt das Aufhören der Herzpulsationen nach Zufuhr tödtlicher Kalidosen wenige Secunden nach Beendigung der Injection, und zwar nicht ganz plötzlich, sondern nach vorherigem Sinken des Drucks, der Wellenhöhe und der Frequenz. Mitunter war auch noch eine geringe Drucksteigerung vor dem Eintritte des Absinkens zu sehen. Nachdem Pulslosigkeit eingetreten ist und 10—30 Secunden gedauert hat, folgen dann noch immer einige Pulsationen mit gleichzeitiger Erholung des Drucks, ohne dass es aber zu einer Wiedererholung kommt. Dagegen sieht man nach Dosen, welche der tödtlichen nahekommen, dieselbe Ab-

1) Kemmerich, Pflüger's Arch. Bd. 1 u. 4.
2) Bunge, Pflüger's Arch. Bd. 4.
3) Aubert und Dehn, Pflüger's Arch. Bd. 9.

nahme von Druck und Puls bis zum vollständigen Aufhören der Pulsationen; dann folgt aber ein sehr energischer Wiederbeginn der Herzthätigkeit, welche nach wenigen Secunden wieder bis zur Norm zurückkehrt. Bei kleinen Dosen und den ersten Injectionen überwiegt das Steigen des Drucks gegen die Drucksenkung; bei grossen Dosen und öfters wiederholten Injectionen herrscht die Drucksenkung vor. Wird das freiliegende Herz nach Zufuhr tödtlicher oder grosser, aber noch nicht tödtlicher Dosen direct beobachtet, dann sieht man an ihm Wogen und Flimmern sowie Peristaltik von der Spitze zur Basis und umgekehrt, von rechts nach links und umgekehrt. Diese Bewegungen haben keinen Effect für die Fortbewegung des Blutes. Diese Bewegungen können nun wieder aufhören und normale an ihre Stelle treten; das ist der Fall bei nicht-tödtlichen Dosen; es können geordnete Bewegungen auch bei tödtlichen Dosen auf einige Zeit wiederkehren; bald aber sinkt der Druck wieder ab, und es erfolgt weiter kein Zeichen von Herzthätigkeit.

Die Drucksteigerung und die Drucksenkung basiren nach Aubert und Dehn auf verschiedenen Herzwirkungen, denn das Steigen des Drucks erfolgt ohne Alteration der normalen Herzbewegung, das Sinken — wenigstens bei grossen Dosen — mit einer Störung derselben. Die zwei Wirkungen sind: Erregung des Herzens und des Herznervensystems und Störung der Coordination oder des Coordinationscentrums im Herzen. Die Kalisalze wirken nur auf das Herz, nicht auf die Blutgefässe ein. — Eine Cumulirung ihrer Wirkung lasse sich nicht nachweisen.

Eine gewisse Kaliumdosis muss nach den Erfahrungen der beiden Autoren als definitiv tödtlich angesehen werden, d. h. als Veränderungen erzeugend, welche nicht wieder aufgehoben werden können.

Im Gegensatze zu Aubert und Dehn fand Boehm[1]), dass man durch Kalisalze vergiftete Herzen völlig wieder beleben könne. Er hatte gesehen, dass kleine Dosen Kalisalpeter (0,05 g bei Katzen) zuerst eine Verminderung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz von kurzer Dauer erzeugen, worauf der Blutdruck sich ziemlich rasch erhebt und Werthe bis 114 mm über die Norm erreicht. Während dieses Ansteigens ist die Pulsfrequenz nur wenige Secunden lang beschleunigt, während auf der Höhe der Blutdrucksteigerung constant eine erhebliche Pulsverlangsamung eintritt. Die

1) Boehm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 8.

Vermehrung der arteriellen Spannung dauert höchstens 2—3 Minuten, worauf sich der Blutdruck wieder auf sein normales Niveau einstellt. Die Steigerung durch kleine Kalisalpeter-Dosen erfolgte auch nach vorausgegangener Halsmarkdurchschneidung. In grossen Dosen (von 0,1 g an) bewirkt das salpetersaure Kali keine Blutdrucksteigerung mehr, sondern tödtet das Thier unter rapidem Absinken des Blutdrucks. Die in completem diastolischem Stillstande sich befindenden Herzen solcher Thiere können nun wieder belebt werden. Das erste bei einer solchen Wiederbelebung wirksame Moment ist die Erneuerung des im Herzen stagnirenden Blutes — Verdünnung des Kaligehaltes —, das zweite der auf das Herz ausgeübte mechanische Reiz.

Die Angabe der Autoren, dass der Tod nach Kaliumvergiftung ein Herztod sei, ist noch einmal auf Widerspruch gestossen. Köhler[1]) nämlich betrachtet, eine secundäre Beeinflussung der Herzfunctionen durch Kalium nicht in Abrede stellend, als Ursache des Kaliumtodes nicht den factisch gar nicht vorhandenen Herzstillstand, sondern die Lähmung des vasomotorischen Centrums, welche unter plötzlicher Dilatation der peripheren Gefässe in maximo zum Absinken des Drucks auf den Nullpunkt Veranlassung gebe. Die zweite Ursache sei eine sehr starke, in Lähmung umschlagende Reizung des Athemcentrums. Thiere mit discudirtem Halsmark vertragen par. condit. grössere Kaliumdosen als unverletzte, weil ein Uebergreifen der Lähmung auf die peripher gelegenen Centren für die Gefässinnervation bis zu einem gewissen Grade so lange compensirt werden kann, als dank den fortbestehenden Contractionen des dem Einflusse der in der Medulla oblongata gelegenen Centren entrückten Herzens auch nur eine minimale Circulation fortdauert. Die Pulsverlangsamung führt Köhler auf die Blutdrucksteigerung zurück; das Absinken des arteriellen Drucks gehe mit Acceleration des Pulses Hand in Hand.

Die Untersuchungen von Mairet und Combemalle[2]) über die physiologische Wirkung des Kalisalpeters haben sich mit der Frage der Herzwirkung dieses Salzes nicht beschäftigt; auch Pugliese[3]) ist in seinen Versuchen über den Einfluss von Koch-

1) Köhler, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877.
2) Mairet und Combemalle, Soc. de biolog. 1887.
3) Pugliese, Arch. di farmak. e terap. 1895.

salz und Chlorkalium auf den Stoffwechsel auf die Herzwirkung dieser Salze nicht eingegangen.

Hingegen fand Bottazzi[1]), dass isotonische Lösungen von Kalisalpeter, auf das suspendirte blutleere Froschherz aufgetropft, Verlangsamung der Schlagfolge und Verstärkung der einzelnen Systolen bewirken. Auf das in situ gelassene blutleere Herz wirkend erzeugt dieselbe Lösung Stillstand in Diastole. Hyperisotonische Lösungen erzeugen bald Schwächung und Stillstand des Herzens — mitunter in Systole —, nach welchem Restitution durch Waschung mit alkalischer 0,75 %iger Kochsalzlösung möglich ist. Auf das blutgefüllte suspendirte Herz tropfende Kalilösung erzeugt niemals Herzstillstand. — Bottazzi nimmt an, dass die Verlangsamung durch Vagusreizung zu Stande komme. —

Zuletzt hat noch, als meine Arbeit bereits abgeschlossen war, E. Gross[2]) an dem mit Ringer'scher Flüssigkeit gespeisten Langendorff'schen Herzpräparate nachgewiesen, dass nach Injection von kleinen Kaliumdosen (KCl) Abnahme der Contractionsgrösse und Frequenz, bei grösseren Dosen diastolischer Herzstillstand erfolge, wobei die Erregbarkeit der Herzmuskulatur je nach der Menge des Kaliums herabgesetzt oder aufgehoben ist. Die Kaliumwirkung zeigte grosse Aehnlichkeit mit den Erscheinungen bei Vagusreizung, doch wurde bei letzterer, wenigstens am Ventrikel, niemals Unerregbarkeit der Muskulatur beobachtet. Von der Muscarinwirkung unterscheidet sich die des Kaliums dadurch, dass die letztere auch nach Atropininjection auftritt; ferner ist beim Muscarinstillstande der Herzmuskel erregbar. Bei der Application von Kaliumlösung auf den Vagus wurde, abgesehen von einer vorübergehenden Erhöhung der Erregbarkeit, nie eine Reizung des Vagus, sondern im Gegentheil — bei stärkeren Lösungen nach kürzerer, bei schwächeren nach längerer Zeit — eine Lähmung des Vagus beobachtet, die aber nach Ersatz des KCl durch 0,8 %ige NaCl-Lösung wieder schwand.

Bei Weglassen des Kaliums aus der Ringer'schen Flüssigkeit kommt es anfangs zu bedeutend vergrösserten und beschleunigten Contractionen, im weiteren Verlaufe aber bei unvollkommener diastolischer Erweiterung zur Verkleinerung der Herzcontractionen. —

---

1) Bottazzi, Arch. d. Physiol. Bd. 8.

2) E. Gross, Pflüger's Arch. Bd. 99.

Ueberblicken wir nunmehr die in der Literatur vorhandenen Angaben über die Wirkung der Kalisalze, so finden wir, dass ein solches Resumé eine Reihe von Widersprüchen ergibt und eine Reihe von Fragen zur Beantwortung übrig lässt.

Der Angabe von Blake über die Wirkung der Kalisalze auf das Herz steht die allerdings von allen anderen Autoren widersprochene Angabe Bernard's und Grandeau's gegenüber, der zu Folge der Kalitod nicht durch Asphyxie zu Stande komme. Traube hat die Herzwirkung der Kalisalze einwandfrei festgestellt und eine Analyse derselben versucht; er scheint dieselbe einerseits als Vaguswirkung, andererseits als directe Herzwirkung aufgefasst und auch eine Gefässwirkung der Kalisalze erkannt zu haben. Eine dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse entsprechende Beweisführung ist jedoch in seinen Auseinandersetzungen ebenso wenig zu finden wie in den Untersuchungen von Guttmann und Podcopaew. Die Resultate Kemmerich's und Bunge's stehen einander diametral entgegen; die Angabe von Aubert und Dehn, dass die Kalisalze nur auf das Herz, nicht auf die Blutgefässe und ihre Nerven, einwirken, ist mit den Befunden von Traube und Podcopaew in Widerspruch, und die Angabe von Boehm, dass man durch Kalisalze vergiftete Herzen wieder beleben könne, harrt noch der Bestätigung. Die Ansicht Köhler's, der Kalitod komme durch Lähmung des vasomotorischen Centrums zu Stande, ist bisher vereinzelt geblieben, und die letzten der Kaliwirkung gewidmeten Untersuchungen, die E. Gross ausgeführt hat, konnten, dem Versuchsplane entsprechend, unseren Gegenstand nicht erschöpfen.

Da man erwarten durfte, an der Hand der uns jetzt zur Verfügung stehenden physiologischen Untersuchungsmethoden unsere Kenntnisse von der Kaliumwirkung auf Herz und Kreislauf erhärten, vielleicht auch erweitern zu können, habe ich mit gütiger Erlaubniss des Herrn Professors Paltauf im Laboratorium desselben eine Reihe von einschlägigen Versuchen ausgeführt.

Die Versuche sind an Kaninchen, Katzen und Hunden mittelst der Methode der Blutdruckschreibung, nach der Suspensionsmethode mit und ohne Blutdruckschreibung, am Hering-Bock'schen und am Langendorff'schen Präparate ausgeführt worden.

Beschreibungen der angewandten Methoden sind in diesem Archive schon so häufig wiedergekehrt (B. 61, 73, 82, 93, 99 etc.), dass ich dieselben mit den entsprechenden Hinweisen unterlassen darf.

Meinen Ausführungen liegen die Resultate von 28 gelungenen Versuchen zu Grunde.

Da sämmtliche (anorganischen) Kalisalze die nämliche Wirkung auf Herz und Kreislauf ausüben[1]), darf ich, obwohl ich nur mit KNO_3-Lösungen gearbeitet habe, von der Wirkung der Kalisalze im Allgemeinen sprechen.

Injicirt man einem Kaninchen ganz geringe Mengen (0,005—0,01) einer Kalisalzlösung[2]) in die Jugularvene, dann findet man, als Folgen dieser Injection, eine Blutdrucksteigerung geringen Grades mit oder ohne gleichzeitige Frequenzvermehrung des Herzschlags, welch' letztere jedoch nur in den selteneren Fällen verzeichnet wird, während die geringe Drucksteigerung unter den erwähnten Bedingungen als ziemlich regelmässiger Befund zu notiren ist.

Nach Zufuhr etwas grösserer Dosen (0,01—0,2 g) wird die Drucksteigerung von einer vorübergehenden Senkung des Drucks abgelöst, der eine zweite Steigerung auf dem Fusse folgt. Je grösser die erste Drucksteigerung, desto geringer ist die ihr nachfolgende Drucksenkung. Dieses Verhältniss gilt für die Senkung und die zweite Steigerung nicht.

Eine Dosis, die als gross zu bezeichnen ist, weil eine minimale Mehrgabe unter Umständen bereits eine schwere Schädigung des Herzens, ja sogar definitiven Druckabfall bewirken kann (circa 0,04 g), verändert das Bild der Wirkung wesentlich. Wir finden dann eine oft recht beträchtliche Senkung, hierauf eine Drucksteigerung, die bis an 100 mm Hg und darüber betragen kann. Senkung und Steigerung gehen ohne deutliche Frequenzänderung einher.

Wir können also eine primäre und eine secundäre Drucksteigerung unterscheiden. Nach Zufuhr der für ihre Production erforderlichen Dosen tritt — wie erwähnt — während der primären Drucksteigerung eine wesentliche, in Betracht ziehbare Frequenzänderung (dann immer Vermehrung) nur selten ein. Eine Frequenzvermehrung während der secundären Drucksteigerung konnte niemals beobachtet werden. Die primäre Drucksteigerung ist gering, die secundäre oft sehr bedeutend.

---

1) Aubert und Dehn, l. c.

2) In Bezug auf die Dosirung ist den Angaben von Aubert und Dehn nichts Neues hinzuzufügen. — Wir haben bei den Kaninchenversuchen stets mittelgrosse Thiere von circa 1 kg Gewicht verwendet.

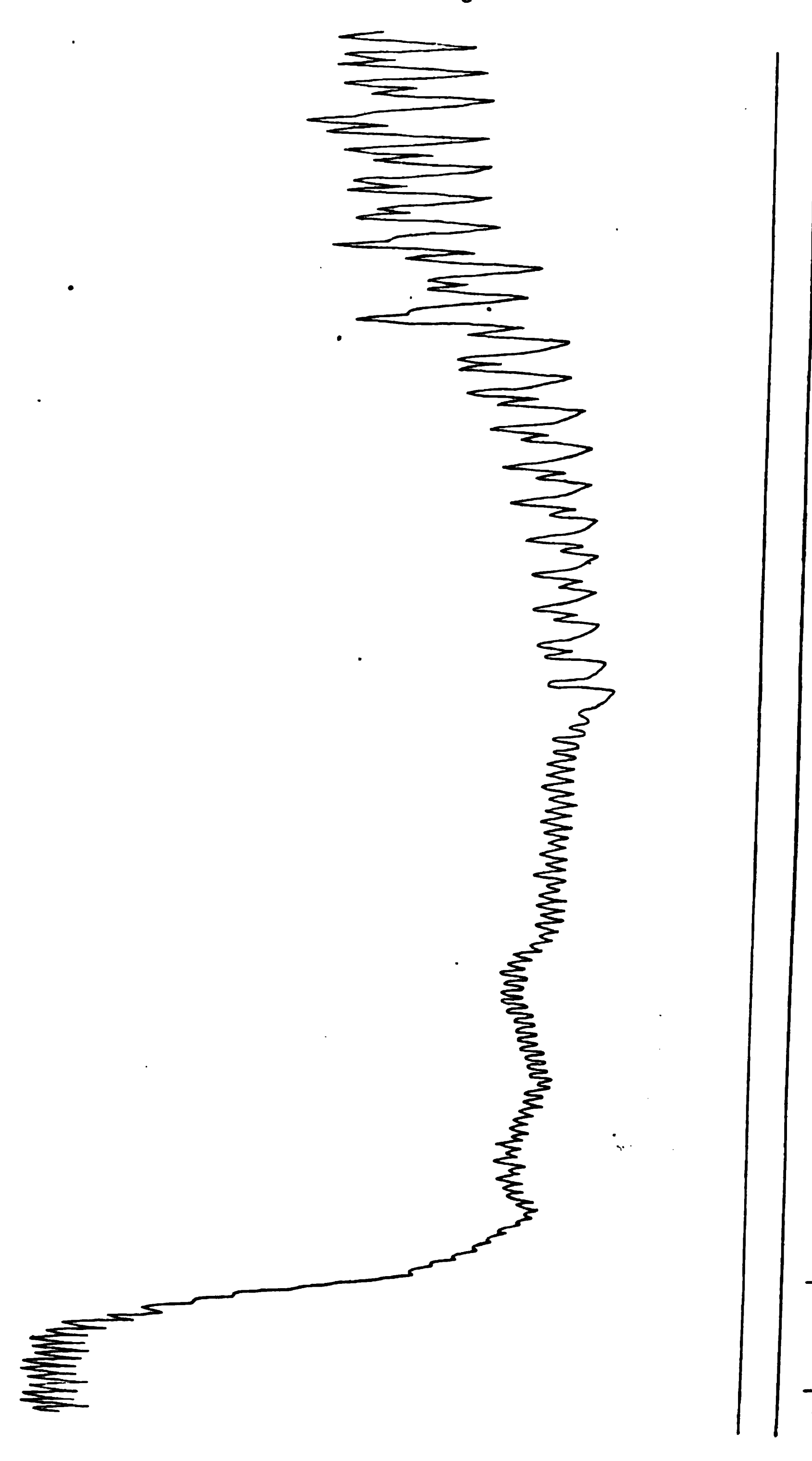


Fig. 1.

Einer fast letalen Dosis folgt eine tiefe Senkung mit oder ohne darauf folgende geringe Steigerung neben Frequenzabnahme; die primäre Steigerung fehlt gänzlich. Der Wiederanstieg wird von einer Reihe grosser Schwankungen vorbereitet, die Vaguspulsen zu gleichen scheinen (Fig. 1).

Letale Dosen sind von einem rasch (innerhalb einer bis mehrerer Secunden, je nach der Höhe der Dosis) eintretenden Druckabfall gefolgt; in ganz seltenen Fällen kann auch der definitiven Senkung noch eine kleine Steigerung vorangehen oder die horizontale Linie, die der Schreiber nach dem Curvenabfalle zieht, von mehreren kleineren und grösseren Schwankungen unterbrochen sein.

Ist das Herz blossgelegt, dann sieht man, dass den Drucksenkungen eine Blähung des Herzens entspricht. Der Grad dieser Blähung geht dem Ausmaasse der Senkung parallel, die zu gleicher Zeit von dem Druckschreiber verzeichnet wird. Geringere Senkungen scheinen ohne gleichzeitige Volumsänderungen des Herzens einhergehen zu können, nicht umgekehrt, d. h. einer Blähung des Herzens entspricht jedes Mal eine Senkung der Blutdruckkurve.

Während der Zeit und kurz nach einer rasch vorübergehenden, geringgradigen Blähung verzeichnet der Blutdruckschreiber bisweilen ziemlich beträchtliche Schwankungen.

Mittelst der Suspensionsmethode kann man sich sodann davon überzeugen, dass diese Blähung fast immer an allen vier Herzabtheilungen zugleich einsetzt.

Während einer geringeren secundären Drucksteigerung pflegt die von den Schreibern verzeichnete Amplitude (an allen vier Herzabtheilungen) geringer zu werden.

Es kann vorkommen, dass die Blähung am linken Vorhofe und am linken Ventrikel früher auftritt als an den übrigen Herzabtheilungen, doch gibt es auch Umkehrungen in diesem Verhalten; einmal ist — was vielleicht notirt zu werden verdient — der Conus der Pulmonalarterie der zuerst geblähte Herztheil gewesen. Bisweilen schien es auch, als ob durch kleine Dosen der rechte Ventrikel vor dem linken betroffen werden könnte.

Die bedeutenden Drucksenkungen (und Blähungen) sind immer von bedeutenden Pulsverlangsamungen begleitet; den kleinen Senkungen entspricht zumeist keine Frequenz-

änderung. Niemals ist die Blähung von Pulsvermehrung begleitet.

Nach Zufuhr letaler Kaliumdosen stirbt das Herz zumeist flimmernd ab.

Die Thatsache, dass die Blutdrucksenkungen nach Zufuhr kleinster Kaliumdosen fehlen, dass sie ohne Frage in geradem Verhältnisse zur Grösse der Dosis stehen, und dass sie auch je nach der Intensität der gleichzeitig eintretenden Herzblähung geringer oder grösser werden, lässt uns vermuthen, dass wir sie als Ausdruck einer Schädigung der Herzleistung aufzufassen haben.

Eine solche Schädigung der Herzleistung könnte zu Stande kommen durch primäre Schädigung des Herzens oder auf secundärem Wege, durch Beeinträchtigung der Vasomotoren, Veränderung der Füllung des Herzens.

Eine primäre Schädigung kann wiederum durch Vagusreizung, die einen „hypodynamen Zustand“ des Herzens herbeiführt[1]), oder durch directe Herzwirkung entstehen. Hat sie ihren Ursprung in einer Vagusreizung, dann müsste sie durch den Effect einer Acceleransreizung beseitigt werden können. Wir wissen ja seit den Untersuchungen von Roy und Adami[2]), dass der Umfang von Vorhofs- und Kammercontraction bei Acceleransreizung in den meisten Fällen zunimmt. Die Zunahme dieser Contractionsgrösse steht in keinem bestimmten Verhältnisse zur etwaigen Beschleunigung und tritt auch ein, wenn die Herzfrequenz durch die Reizung fast gar nicht beeinflusst wird. Zu demselben Ergebnisse sind Bayliss und Starling[3]) gelangt. Speciell beim Hunde fand auch Franck[4]), dass Acceleransreizung in der Regel die Contractionsenergie der Vorhöfe und der Ventrikel steigert. Die nämlichen Erscheinungen hatten Heidenhain, Gaskell und Mills[5]) am Kaltblüter schon vorher nachgewiesen.

Acceleransreizung hat den Effect der Kalisalzzufuhr nicht zu beseitigen vermocht.

Die directe Schädigung des Herzens durch Kaliumzufuhr erhellt sodann aus den übrigen Folgen der Injection, welche,

1) F. B. Hoffmann, Pflüger's Arch. Bd. 84.
2) Cit. nach Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufes.
3) Journ. of physiol. Bd. 13.
4) Arch. de physiol. 1890.
5) Cit. nach Tigerstedt, l. c.

je nach der Grösse der Kaliumdosis, als Tonusschwankungen, Blähung, Incoordination der Herzthätigkeit, Dyschronismus der Schläge der Herzabtheilungen, Antiperistaltik, in die Erscheinung treten, ferner aus dem Umstande, dass die nämlichen Folgen, in völlig unveränderter Weise, am atropinisirten Herzen zu verzeichnen sind. Die scheinbaren Vaguspulse sind also durch Arythmien und zeitweise auftretende Retardationen verursacht.

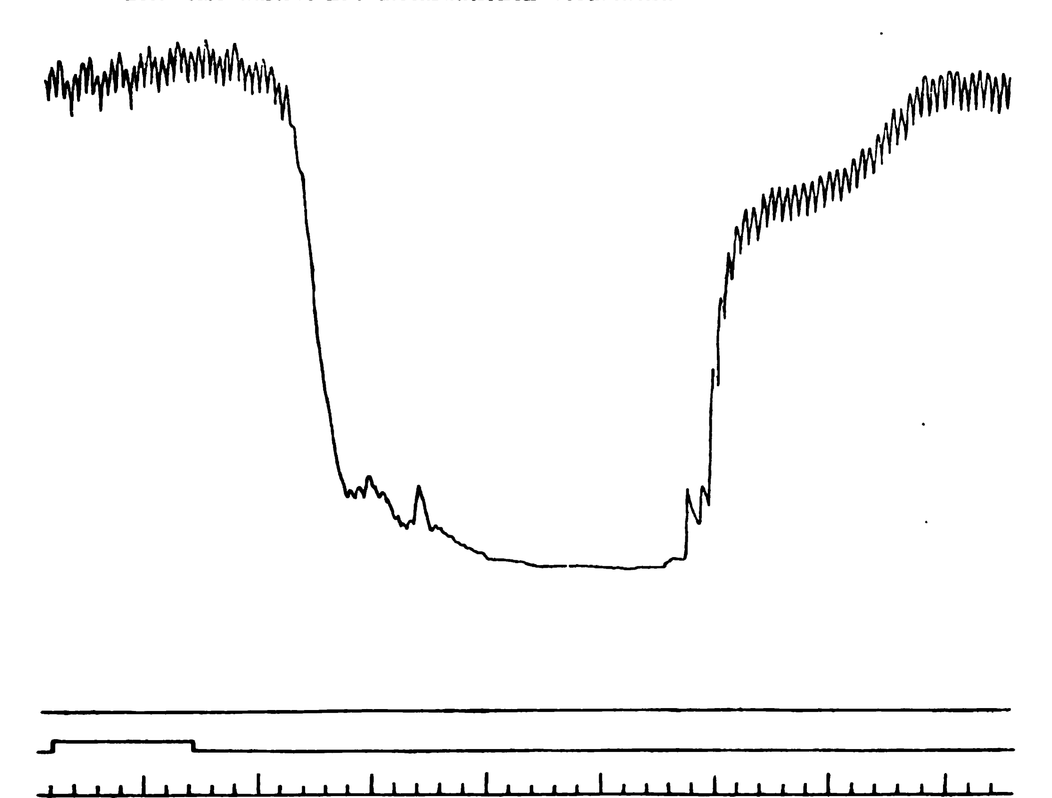


Fig. 2.

Auch die Versuche am Hering-Bock'schen Präparate lehrten mich, dass die Blutdrucksenkung als Ausdruck einer directen Herzschädigung aufgefasst werden muss (Fig. 2).

Nachdem ich also erkannt hatte, dass es sich bei der Kaliumwirkung um eine directe Herzwirkung handle, habe ich mich dem Studium derselben am Langendorff'schen Präparate zugewandt. Bei diesen Versuchen hat sich mir neben der Bestätigung der bisher erhobenen Befunde u. A. die bemerkenswerthe

Thatsache ergeben, dass es nicht möglich ist, ein Herz durch Kaliumzufuhr zu tödten, wofern man nur dafür Sorge trägt, dass die Giftlösung baldigst wieder aus dem Herzen entfernt wird. Ich komme hierauf nochmals zurück.

Nun war zu untersuchen, welcher Antheil der Kaliumwirkung eventuell auf eine Gefässwirkung zu beziehen sei. Dabei greife ich wieder auf frühere Versuche zurück. Wir fanden Senkung nach Zufuhr mittlerer Dosen und eine erst nach der Senkung eintretende Steigerung des Blutdrucks, sahen, dass bei grösseren Dosen die Senkungen immer beträchtlicher werden und die Drucksteigerungen immer mehr in den Hintergrund treten, fanden schliesslich, dass nach letalen Dosen keine Steigerung des Drucks mehr eintritt, der Schreiber vielmehr bis auf die Abscisse herabsinkt und das Herz in maximal geblähtem Zustande stillesteht.

Es war von vorneherein wahrscheinlich, dass es sich hier um zweierlei Wirkungen handle, eine Herzwirkung und eine Vasomotorenwirkung.

Das Resultat der Versuche am Hering-Bock'schen Präparate machte uns dies ja wahrscheinlich, da die dabei erhaltenen Curven nach Zufuhr grösserer und ganz grosser Dosen jedwede Blutdrucksteigerung vermissen lassen (Fig. 2).

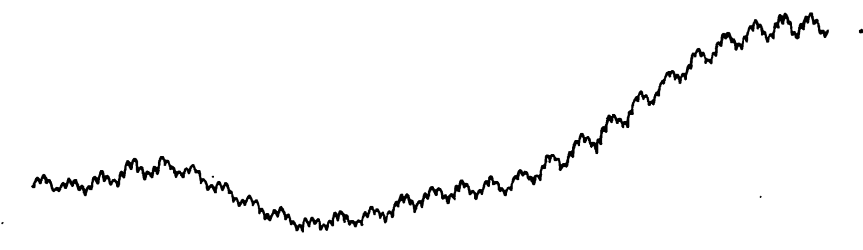
Um die beiden Componenten der Kaliumwirkung — die Herzwirkung und die Vasomotorenwirkung — ganz einwandfrei feststellen und auseinanderhalten zu können, habe ich nach dem Vorschlage Dr. Rothberger's den folgenden Vorgang gewählt: Die Giftlösung wurde herzwärts in die Carotis injicirt.

Hierbei wurde angenommen, dass die Kaliumlösung zunächst nicht in's Herz gelange, sondern, durch das vorbeiströmende Aortenblut mitgerissen, den Kreislauf passiren müsse, ehe sie in das Herz einfliesst. Controlversuche mit einer concentrirten Methylenblaulösung belehrten uns über die Richtigkeit dieser Annahme[1]). Nach herzwärts in die Carotis einverleibter Injection ist, sofern nicht eine letale Dosis zur Anwendung gelangt, die Thatsache zu

1) Injicirt man in die Carotis herzwärts eine starke Methylenblaulösung, dann sieht man die Blaufärbung in der Cruralarterie früher erscheinen als in den Coronargefässen; erst nach einigen Secunden wird das Herz blau, und zwar deutlich zuerst der rechte Ventrikel.

registriren, dass die Drucksenkung ausfällt und nur die Drucksteigerung bestehen bleibt (Fig. 3 und 4).

Das Fehlen der Drucksenkung ist darauf zurückzuführen, dass die injicirte Kaliummenge nunmehr, mit dem circulirenden Blute vermischt und entsprechend verdünnt, keine wesentliche Wirkung mehr auf das Herz ausübt, während die in ungeschwächter Weise zu Stande kommende Drucksteigerung auf die Constriction der Gefässe zu beziehen ist.



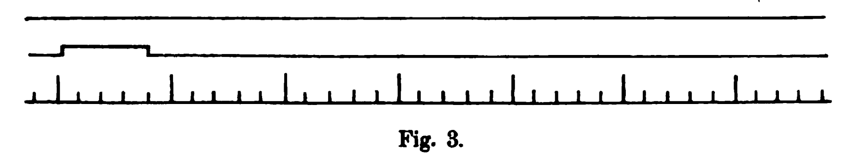


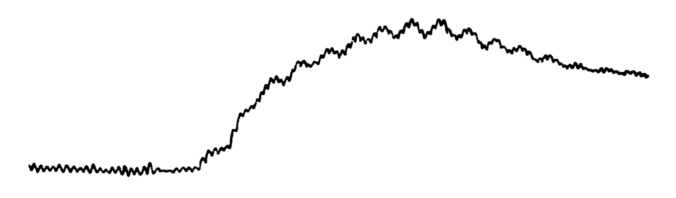
Fig. 3.

Um zu entscheiden, ob diese vasoconstrictorische Wirkung central oder peripher ausgelöst wird [1]), habe ich auch nach Ligatur der Hirnarterien eine herzwärts in die Carotis gerichtete Injection von Kaliumnitrat vorgenommen. Ich bin dabei zu dem gleichen Resultate gelangt und muss also annehmen, dass es sich um eine peripher ausgelöste Vasomotorenwirkung handelt.

1) Es konnte ja ein Theil der Lösung sofort in die zweite Carotis und hirnwärts getrieben worden sein.

Die secundäre Drucksteigerung bleibt bestehen, solange das Herz selbst durch die Giftlösung ungeschädigt bleibt und den grösser gewordenen Widerständen eine entsprechende Mehrleistung entgegenzusetzen vermag.

Grössere, das Herz schädigende Dosen führen neben der Vasomotorenwirkung eine directe Herzschädigung herbei, die sich u. A. in Form von Pulsverlangsamungen und Verzögerungen der Wiedererschlaffung (Fig. 5) äussert, von denen die geringergradigen Druck-



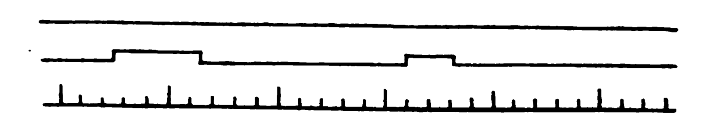


Fig. 4.

steigerungen begleitet zu sein pflegen. Grosse, das Herz schwer schädigende Dosen, in deren Gefolge die Herzthätigkeit nicht bloss wesentlich verlangsamt, sondern auch antiperistaltisch oder incoordinirt wird, lassen auch eine secundäre Drucksteigerung vermissen, da die schwere Schädigung dem steigenden Gefässtonus gegenüber natürlich ehestens hervortreten muss. —

In der primären Drucksteigerung mit der sie bisweilen begleitenden Pulsvermehrung konnte man nach vielfachen Analogien eine directe Reizwirkung auf das Herz, eine Erhöhung der Herz-

leistung, vermuthen. Das Resultat der Versuche am Hering-Bock'schen Präparate scheint diese Annahme immerhin zu bestätigen; jedenfalls aber ist die die Herzarbeit begünstigende Componente der Kaliumwirkung als recht unbedeutend zu bezeichnen.

Nunmehr wäre noch eine Beobachtung zu erwähnen, die bereits angedeutet worden ist, und die schon Boehm[1]) in zutreffender Weise geschildert hat. Es ist dies die Möglichkeit der Wiederbelebung von durch K-Salze vergifteten Herzen. Boehm gab an, dass zur Restitution der Herzthätigkeit zwei Momente wirksam sein müssen: die Verdünnung des Kaligehaltes und ein auf das Herz ausgeübter mechanischer Reiz. Thatsächlich ist am überlebenden Herzen (Langendorff-Präparate) leicht der Beweis dafür zu erbringen, dass die vollständige Wiederherstellung der Herzthätigkeit immer gelingt, auch wenn nach Einverleibung grösster Dosen [1 g und mehr[2])] bereits regellose Arythmie oder selbst mehrere Minuten dauernder Herzstillstand eingetreten ist; nur muss man dafür sorgen, dass die Giftlösung, eventuell unter höherem als dem bei den Versuchen gewöhnlich verwendeten Drucke, aus den

L. Atr.

L. Ventr.

R. Atr.

R. Ventr.

Fig. 5.

1) l. c.

2) Die durchschnittliche letale Dosis für Kaninchen beträgt 0,05 g.

Coronargefässen und dem Herzmuskel wieder herausgewaschen wird. Die Massage des blossgelegten Herzens ist jedoch zu seiner Restitution nicht nothwendig. Es ist mir ein Mal gelungen, ein Herz, das lange stillgestanden hatte, durch blosse Injection von Kochsalzlösung in die Jugularvene wieder zu kräftigem Schlagen zu bringen, ja, ich sah sogar eine erloschene Herzthätigkeit wiederkehren, nachdem mittelst einer Pravaz'schen Spritze einige Kubikcentimeter Kochsalzlösung durch die Herzwand hindurch direct in den Ventrikel injicirt worden waren, was allerdings bei dem jedesmaligen Einstechen auch einen erneuten mechanischen Herzreiz bedeutet hat. —

Wir haben also gefunden, dass die Kalisalze nach intravenöser Application Herz und Kreislauf in zweifacher Weise zu beeinflussen vermögen: durch directe Herzwirkung und durch Vasomotorenwirkung (Vasoconstriction).

Nur in kleinsten Dosen scheinen die Kalisalze eine — übrigens kaum nennenswerthe — stimulirende Wirkung auf den Herzmuskel ausüben zu können. Einigermaassen grössere Kaliumdosen führen bereits Schädigungen, beziehungsweise deletäre Beeinträchtigungen, des Herzens herbei; diese Wirkungen sind durch Entfernung des Kalisalzes aus dem Herzen prompt zu beseitigen. Von einer vasodilatatorischen Wirkung der Kalisalze kann nach unseren Erfahrungen keine Rede sein.

Die therapeutische Verwendung der Kalisalze als Herzstimulantien erscheint nach meinen Befunden kaum berechtigt; sie kommen bloss als „Vasomotorenmittel“ in Betracht.

Ich erlaube mir, dem Vorstande des Instituts, Herrn Professor Paltauf, für die Ueberlassung der Institusbehelfe, Herrn Professor Biedl für das meiner Arbeit jeder Zeit entgegengebrachte Interesse und Herrn Assistenten Dr. Rothberger für die Unterstützung bei meinen Versuchen meinen ergebenen Dank auszusprechen.

(Aus dem tierphysiol. Institut der kgl. landwirtsch. Hochschule zu Berlin
[Prof. N. Zuntz].)

Über die Möglichkeit der Wiederbelebung der Gehirnzentren (nebst einigen Bemerkungen über Reaktionsänderungen in der Hirnsubstanz).

Von

Franz Müller und **A. Ott** (Berlin).

Die Anschauungen über die Lebenszähigkeit der Warmblüterorgane haben sich im Laufe der letzten Jahre erheblich geändert. Glaubte man bis vor kurzem, dass das Warmblüterherz gegen Sistierung seiner Zirkulation äusserst empfindlich sei, so haben die Durchblutungs- und Durchspülungsversuche von Langendorff und Rusch, Locke, Kuliabko, H. E. Hering und Gross[1]) gezeigt, wie wenig empfindlich das Organ ist, dass es noch Tage lang nach Aufhören der Zirkulation wieder zu automatisch-rhythmischer Tätigkeit gebracht werden kann. In gleicher Weise behalten die quergestreiften Muskeln[2]) und der Vagus und Sympathicus[3]) noch lange nach Aufhören der Zirkulation ihre Erregbarkeit bezw. ihr Leitungsvermögen für elektrische Reize.

Es lag daher der Gedanke nahe, ob nicht vielleicht die Auffassung von der übergrossen Empfindlichkeit der grauen Substanz des Gehirns gegen Zirkulationsstörungen, also vor allem gegen Aufhören der Blutversorgung, auch eine Einschränkung in dem Sinne erfahren

1) Rusch, Pflüger's Arch. Bd. 73 S. 535. — Locke, Zentralbl. f. Phys. 1901 Nr. 26. — Kuliabko, Pflüger's Arch. Bd. 90 S. 461 und Bd. 97 S. 539. — H. E. Hering, Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 245. — Gross, ebenda S. 264.

2) E. Mangold, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16.

3) H. E. Hering, Pflüger's Arch. Bd. 90 S. 245 u. 253. In einer Fussnote, auf die wir erst kurz vor Abschluss der vorliegenden Versuche aufmerksam wurden, teilt Hering mit, dass er auch Versuche über Erhaltung oder Wiederbelebung der Funktionen des zentralen Nervensystems angestellt hat. Das Resultat entspricht dem der vorliegenden Arbeit.

müsse, dass vielleicht, wie beim Herzen, die nach Aufhören der Blutzufuhr rapid verlaufende Sauerstoffzehrung und Anhäufung von Zersetzungsstoffen durch rechtzeitige Ausspülung dieser Produkte und durch Zufuhr von frischem, assimilationsfähigen Material wieder beseitigt werden kann [1]). Sprach auch einiges gegen diese Möglichkeit, wie z. B. die starke Veränderung des Nervenzellenbildes nach Nissl's Methode schon vor dem Tode bei geringfügigen Schädigungen des Tieres, vorausgesetzt, dass man überhaupt in der Ganglienzelle, nicht im Fibrillengitter (mit Bethe), das Zentralorgan sieht, so lag doch bei genauerer Überlegung kein stichhaltiger Grund vor, a priori in Abrede zu stellen, dass die graue Hirnsubstanz wieder funktionstüchtig, d. h. reizbar und leitungsfähig, werden könne, wenn eine auf 37° erwärmte, mit Sauerstoff gesättigte und alle Bestandteile des Blutserums in der erforderlichen Ionenkonzentration enthaltende Lösung unter einem der Norm entsprechenden Druck zugeführt wurde. Da aber doch eine grössere Empfindlichkeit der Hirnzentren als des Herzens vermutet werden konnte, so wurde nicht erst die Anhäufung von Zersetzungsprodukten abgewartet, sondern gleichzeitig mit Abstellung der Blutzufuhr mit der Zufuhr der Ersatzflüssigkeit begonnen.

Kussmaul und Tenner hatten bei ihren bekannten Versuchen [2]) nach zwei Minuten dauerndem Blutabschluss noch Wiederherstellung der Hirnfunktionen bemerkt („Wiederkehr des Bewusstseins und der Willensherrschaft über die Körpermuskulatur"), und Siegmund Mayer fand bei seinen ausgedehnten Untersuchungen über dasselbe Thema [3]), dass zeitweilige Absperrung der Blutzufuhr zum Gehirn des Kaninchens starke Reizung, dann Lähmung, endlich Wiederfunktionieren der vasomotorischen Centra zur Folge hat. Atem-

1) Siehe P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Verlag Hirschwald 1885. — Bethe, Allgem. Anat. u. Physiol. des Nervensystems. Leipzig 1903, und Nissl's verschiedene Arbeiten. Bethe sagt S. 325: „... Mit diesem offenbaren hohen Sauerstoffbedürfnis der Zentralorgane steht der anatomische Befund in engem Zusammenhang, dass die graue Substanz ausserordentlich reich an Blutgefässen ist, während die peripheren Nerven und Stränge des Zentralnervensystems nur spärliche Blutgefässe enthalten."

2) Untersuchungen über den Ursprung und das Wesen der fallsuchtartigen Zuckungen u. s. w. Moleschott's Untersuchungen 1857. (Separatabdr. S. 22.)

3) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1878 Nr. 32/33. Sitzungsber. d. Wiener Akad. Abt. 3 Bd. 91 S. 121. 1880. Prager med. Wochenschr. 1881 Nr. 1. Prager Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 4 S. 26. 1883, ebenda S. 187.

zentrum und Gefässzentrum hielten eine länger als zwei Minuten dauernde Blutabsperrung aus, sie waren sogar nach einer halben Stunde noch durch Wiederherstellung der Blutzufuhr wieder zu beleben, sofern nur inzwischen Lungenödem verhütet und künstliche Respiration eingeleitet war. Die Funktionen dieser beiden Centra erloschen am spätesten und kehrten zuerst zurück. Dagegen sah er nie nach 10—15 Minuten dauerndem Verschluss die willkürlichen Bewegungen wiederkehren.

Auf Grund dieser Erfahrungen wurde daher, wie erwähnt, gar nicht erst versucht, nach Unterbrechung der Blutzufuhr die Nährflüssigkeit zuzuführen, sondern gleichzeitig mit Aufhören der Durchblutung Ersatz zu schaffen gesucht.

Die Versuchsanordnung war klar vorgeschrieben. Als Versuchstier konnte nur das Kaninchen in Betracht kommen, da nur bei ihm der Abschluss der Blutzufuhr zum Gehirn nach der Vorschrift von Kussmaul und Tenner sicher ausführbar ist[1]). Vor definitivem Abschluss wurden in die beiden Karotiden Kanülen eingebunden, die mittels Schlauchleitungen und eines Wärmerohrs mit dem die Durchspülungsflüssigkeit enthaltenden Gefäss in Verbindung standen. Durch die Lösung wurde aus einer Bombe dauernd Sauerstoff geleitet. Der Einlaufsdruck betrug 50—60 mm Quecksilber. Auch die Venae jugulares communes wurden mit Kanülen versehen. Als Zeichen der Hirntätigkeit mussten solche Äusserungen massgebend sein, deren Bahnen sicher zu den kortikalen oder subkortikalen Zentren in nächster Beziehung stehen, da es nach dem oben Erwähnten und vielfachen sonstigen Erfahrungen bekannt ist, dass die in den kaudalen Teilen des Hirnstamms und im verlängerten Mark befindlichen Zentren gegen Zirkulationsstörungen relativ wenig empfindlich sind. So konnte z. B. ein Weiterfunktionieren der Atmung und des Herzvaguszentrums wenig für unsere Frage beweisen, ganz abgesehen von den eventuell noch tiefer im Rückenmark befindlichen akzessorischen Zentren, deren Zirkulation ja nicht behindert war.

Dass Pupillar- und Kornealreflex zu subkortikalen Zentren Beziehungen haben und bei der Erstickung sehr schnell versagen, ist

1) Hunde und Katzen haben fast immer ausser den beiden Arteriae vertebrales und carotides noch kollaterale arterielle zum Hirn führende Bahnen, so eine Anastomose der Hals- und Interkostalarterien mit der Art. spinalis ant. (Hill, Physiology and pathology of cerebral circulation. London 1896.)

bekannt. Ihr Verhalten wurde daher in den Versuchen aufmerksam verfolgt. Ferner wurde die Funktion der motorischen Rindenregion zunächst bei normaler Zirkulation, sodann später, sobald die Rinde blutleer geworden war, vermittels elektrischer Reizung geprüft. Als Beispiel möge das Protokoll eines Versuches dienen:

Versuch VII. (30. Oktober 1903.)

Grosses Kaninchen, 2000 g. Freilegung der beiden Jugularvenen, des Truncus anonymus links und des Stammes der A. subclavia rechts. Isolirung der Karotiden. Es werden Fäden zur Abschnürung unter den Gefässen bereitgelegt. Trepanation. Feststellung des Arm- und Beinzentrums rechts. Bei R.-A. 130 mm (kleines Bunsenelement und Schlitteninduktorium) und Reiz mit Kugelelektroden: Zuckung in der linken Vorder- bezw. Hinterpfote. R.-A. 140 mm unwirksam.

12 h 20′: Einbindung der Kanülen in die Karotiden dann in die Jugularvenen, dabei Blutverlust.

12 h 25′: Beginn der Durchspülung mit 37° warmer Ringer'scher Lösung. Druck 60 mm Quecksilber. (Der Druck verhindert gerade das Zurückströmen von Blut in die Leitung und überwindet den Blutdruck.) Durchleitung von Sauerstoff. Die Lösung enthält

NaCl	0,9 %
KCl	0,02 %
$NaHCO_3$	0,02 %
$CaCl_2$	0,02 %
Traubenzucker	0,1 %.

Gleichzeitig Öffnung der Jugularvenen, aus denen das Blut venös ausläuft.

12 h 30′: Abschluss der Subclavia rechts und Tr. anonymus links. Sofort bleibt der vorher deutliche Kornealreflex weg. Die Pupille wird maximal weit. Vortreten des Bulbus. Schwache Krämpfe des Tieres.

12 h 32′: Hirnrinde blass. Reizung des rechten Arm- und Beinzentrums. R.-A. 130 mm: Effekt linksseitig vorhanden. Tier atmet regelmässig tief langsam.

12 h 33—34′: Rindenreizung. R.-A. 130 mm ohne Erfolg. Aus der rechten Jugularvene läuft wasserklare Flüssigkeit. Rindenreizung bis R.-A. 50 mm negativ. Nur starke Zuckungen der Kaumuskulatur (Stromschleifen).

12 h 35′: Aufhören der Atmung ohne Krämpfe.

12 h 41′: N. ischiadicus normal erregbar.

12 h 44′: Reizung des Pl. brachialis. R.-A. 400 mm. Lokalisierte Zuckung einzelner Muskeln. R.-A. 350 mm. Zuckung der ganzen Vorderpfote.

Sektion: Das Gehirn ist völlig blutleer. In einzelnen Venen finden sich Thromben (dies erklärt, warum die Flüssigkeit aus der linken Jugularvene nicht während der ganzen Versuchsdauer ausfloss). Lage der Unterbindungsfäden korrekt.

Fassen wir unter Weglassung irgendwie unsicherer Versuche die Resultate der acht exakt verlaufenen Durchspülungen zusammen, so erlosch stets, fast mit dem Moment des Blutabschlusses, der Korneal-reflex, und die Pupille wurde maximal weit unter Vortreten des Bulbus, genau wie sonst bei der Erstickung. Einmal konnten wir Nystagmus, Drehung des Bulbus nach innen und oben synchron der noch spontanen Atmung in den ersten Minuten beobachten, nachdem die Kussmaul-Tenner'schen Krämpfe vorüber waren. Diese traten fast ausnahmslos in typischer Form ein. Sie fehlten nur, wenn die Operation lange gedauert oder das Tier einen erheblichen Blut-verlust erlitten hatte[1]). Die Atmung erlosch teils sofort, teils mehrere Minuten nach Beginn der Durchspülung[2]). Der Erfolg der elektrischen Rindenreizung hörte auf, sobald die Rinde blutleer wurde und die Durchspülungsflüssigkeit aus den Venen hellrot und wässerig auszufliessen begann. Dagegen waren die tieferen Hirnzentren und die Hirnnerven zu dieser Zeit noch mit schwachen Strömen reizbar. So ergab z. B. Reizung der Vierhügel oder des Chiasma n. optici am zerebralen Stumpf bei R.-A. 250 mm (kleines Bunsenelement) 10—15 Minuten nach Aufhören der Kussmaul-Tenner'schen Krämpfe Drehung des Bulbus und Zuckung im Oberlid (dieselbe Stromstärke rief beim Muskel eine nur sehr schwache Zuckung her-vor). Dass die Reizung des peripheren Facialis-Akusticusstumpfes an der Austrittsstelle am verlängerten Mark Kontraktion der Kau- und Gesichtsmuskeln der gleichen Seite herbeiführte, ist selbst-verständlich. Aber auch bei Reizung des zentralen Facialis-Akusticus-stumpfes traten Kontraktionen in den Kau- und Gesichtsmuskeln der anderen Körperhälfte auf. Der reflektorische Reiz wurde also wohl durch den Hirnstamm hindurch nach der anderen Seite übertragen. Diese Beobachtungen an den tieferen Hirnteilen stimmen also mit der länger dauernden Reizbarkeit des Atemzentrums und seiner re-lativ leichten Wiederbelebung durch Wiederzufuhr des Blutes überein. Die von Siegm. Mayer genau studierten „postanämischen Bewegungen" der Kopfmuskeln[3]), fibrilläre Muskelzuckungen peri-pheren Ursprungs, gelangten auch zur Beobachtung.

1) Vgl. Siegm. Mayer, Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4 S. 29. 1883 und Kussmaul und Tenner, l. c.

2) Da es uns nur auf kurzdauernde Beobachtungen ankam, so sorgten wir nicht für Vermeidung des Lungenödems nach den Vorschriften von Siegm. Mayer.

3) l. c.

Überblicken wir unsere Befunde, so zeigte sich, dass die kortikalen und die subkortikalen Gehirnteile fast unmittelbar nach Verlust der Blutzufuhr ihre Tätigkeit einstellten, und dass der gleichzeitige Ersatz des Blutes durch dem Serum entsprechende Lösungen von Körperwärme trotz Vorhandenseins sicher ausreichender Sauerstoffmengen keine Wiederherstellung brachte, so dass man danach an der Möglichkeit der Wiederbelebung der Hirnrindenteile im Gebiet des Grosshirns jedenfalls wohl zweifeln darf. Der Hirnstamm und die Hirnnerven verhalten sich, wie vorauszusehen war, anders. Diese Leitungsbahnen sind eben gegen Änderung des Ernährungsmaterials viel weniger empfindlich. So konnte auch Bethe im Rückenmark einen auffallenden Unterschied bezüglich der primären Färbbarkeit, die der Leitungsfähigkeit parallel geht, konstatieren zwischen den Achsenzylindern, die die Fortsetzung peripherer Nervenfasern bilden (motorische und sensible Wurzeln), gegenüber den in den Strängen und der grauen Substanz verlaufenden Nervenfasern. Er sagt: „Erstere verhalten sich wie die Fasern peripherer Nervenstämme, in denen sich auch noch viele Stunden, ja Tage nach dem Tode die primäre Färbbarkeit erhalten lässt, letztere wie Ganglienzellen und graue Substanz."

Unsere Versuche schliessen allerdings die Möglichkeit der Wiederbelebung von Teilen der grauen Hirnsubstanz nicht mit absoluter Sicherheit aus. Es erscheint aber unwahrscheinlich, dass der in unseren Versuchen fehlende und normalerweise die Hirnzirkulation beherrschende Wechsel zwischen Blutzufuhr und -abfuhr, der durch periodisch wechselnden Einlaufsdruck und Ansaugung vom rechten Herzen her hätte nachgeahmt werden müssen, das Resultat wesentlich beeinflusst. Wir glaubten daher, auf diese Versuchsanordnung verzichten zu dürfen. Ferner nimmt man wohl allgemein an, dass in der Gehirnsubstanz nach Aufhören der Blutzufuhr sehr schnell chemische Gleichgewichtsverschiebungen eintreten[1]). So soll die Rinde ihre alkalische Reaktion (gegen Lackmus) verlieren und saure Reaktion (d. h. Rotfärbung von Lackmuspapier) anzeigen. Man könnte nun einwenden, dass wir bei unseren Durchspülungen nicht genügend der Neutralisierung dieser Säuremengen Rechnung getragen haben. Demgegenüber soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass unsere Spülflüssigkeit 0,02 % $NaHCO_3$ enthielt und gegen Lack-

1) Bethe's neue Versuche sprechen auch dafür.

mus ganz schwach alkalisch resp. neutral reagierte, ferner aber, dass wir ja gerade eine Unterbrechung der Zirkulation, bei der die Säuerung sonst bemerkt wurde, vermieden haben, und daher dieser Einwand nicht gerade sehr begründet ist. Es erschien aber doch von allgemeinem Interesse, die Frage der Reaktion der lebenden Rindensubstanz, auf Grund unserer heutigen physikalisch-chemischen Anschauungen nochmals zu prüfen.

Heidenhain hatte wiederholt saure Reaktion beobachtet, Gscheidlen[1]) konstatierte dann durch Einsenken von mit Lackmus getränkten Gypsnägelchen in vivo saure Reaktion der grauen, neutrale oder schwach alkalische Reaktion der weissen Substanz. Pflüger[2]) musste es bei seinen Betrachtungen der „physiologischen Verbrennung im lebendigen Organismus" interessieren, mit welcher Geschwindigkeit die Zersetzungen der Gehirnmasse ablaufen. Er fand gleichfalls die weisse Substanz schwach alkalisch, die graue selten ebenso, zuweilen neutral, meist schwach sauer. Die Säuerung, bestimmt mit feinst reagierendem neutralen Lackmuspapier, nahm erstaunlich schnell zu. Später hat dann Edinger[3]) nach intravenöser Infusion von Alizarinnatrium im Gehirn und Rückenmark saure Gewebsreaktion gefunden. Und Langendorff sah 1885[4]) unter Einhaltung gewisser Kautelen (Abkühlung der Instrumente etc.) die lebende Rinde gegen Lackmus alkalisch, die erstickte sauer reagieren und postmortal oder nach Aufhebung der Blutzufuhr die Säuerung schnell auftreten. Diese verschwand nach Wiedereinlassen des Blutes je nach der Dauer der Absperrung wieder mehr oder weniger schnell und machte neutraler oder alkalischer Reaktion Platz. Auch P. Ehrlich[5]) erhielt bei seinen zahlreichen intravitalen Injektionen von Alizarinnatrium und Indophenolweiss deutliche Hinweise dafür, dass in der Hirnrinde nach Aufhören der Blutzufuhr lebhafte Reduktionsprozesse einsetzen. Er konnte durch elektrische Reizung Änderungen in der Schnelligkeit des Reduktionseintritts künstlich herbeiführen. Bethe endlich[5]) sagt u. a.: „Während ich also eine irgendwie nennenswerte Assimilation und Dissimilation in den eigentlich leitenden Gebilden, den Neurofibrillen, leugne, ... nehme ich solche Prozesse in den Zentralteilen zur Bildung und Vernichtung der dämpfenden Substanz (der Konkurrenzsubstanz) in Anspruch.

Bei den eigenen Versuchen, die der eine von uns (Müller) ausführte, wurde ein nach Pflüger's Vorschrift hergestelltes neutrales Lackmuspapier und der mir von Herrn Kollegen H. Friedenthal

1) Pflüger's Arch. Bd. 8 S. 171.
2) Pflüger's Arch. Bd. 10 S. 312.
3) Pflüger's Arch. Bd. 29 S. 247.
4) Neurolog. Zentralbl. Bd. 4 S. 555.
5) l. c.

empfohlene und von ihm geprüfte reine Farbstoff des Lackmus, das Azolithmin benutzt (0,15 %ige wässerige Lösung)[1]).

Nach Tracheotomie und Einleitung künstlicher Respiration wurde bei den Kaninchen so schnell als möglich eine Kanüle in die Bauchaorta eingebunden und unter sehr hohem Druck, entweder gegen die Indikatoren neutral reagierende eiskalte 2,2 %ige, also isotonische, Natriumsulfatlösung oder physiologische Kochsalzlösung eingeführt, dann sofort nach Erlöschen des Kornealreflexes der Schädel geöffnet und die Reaktion der Rindensubstanz geprüft. Dies geschah entweder durch Aufdrücken auf ein mit der Spülflüssigkeit und mit dem Indikator befeuchtetes Stück Filtrier- oder Seidenpapier oder durch Zerreiben in ebensolcher Lösung und Zusatz des Indikators nach Filtration. Auf diese Weise konnte schon 1 Minute nach Erlöschen der Rindenfunktion eine Prüfung der Reaktion bewerkstelligt werden.

Das Resultat war eine nach dem Tode schnell eintretende Säuerung, während das Gewebe vorher noch alkalisch reagierte. War nicht durchspült worden, sondern bei intaktem Tier der Schädel geöffnet und in Äthernarkose ein Rindenstück exstirpiert worden, so zeigte sich bei dem durch Filtrierpapier vom Blut befreiten Stück auch zunächst alkalische, dann schnell eintretende saure Reaktion. Doch waren die gebildeten Säuremengen immer nur so geringe, dass es der erwähnten aufs feinste reagierenden Indikatoren bedurfte, um sie überhaupt nachweisen zu können. Für unsere in Rede stehenden Versuche ergibt sich daraus, dass die dabei etwa entstandenen Säuremengen zumal bei der höchstens einige Sekunden dauernde Absperrung des Ernährungsmaterials nicht in Betracht kommen, und dass das negative Resultat also kaum durch Anhäufung und ungenügende Unschädlichmachung saurer Zersetzungsprodukte der Rindensubstanz erklärt werden kann. Bezüglich der mangelhaften Regeneration eines zur Funktion erforderlichen Stoffes möchten wir dagegen jedes Urteil ablehnen.

Es wäre nun sehr wünschenswert gewesen, diese Reaktionsbestimmungen in der lebenden und absterbenden, eventuell auch vergifteten Rindensubstanz nach Art der Methodik auszugestalten, wie dies von Friedenthal[2]) für die Körperflüssigkeit geschehen ist. Ebenso wie Ehrlich bei verschiedenen Tieren und bei

1) Für diese Empfehlung und Überlassung einer Probe bin ich (Müller) Herrn Kollegen Friedenthal sehr zu Dank verpflichtet.

2) Arch. f. Anat. und Physiol. 1903 S. 397. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1902/03, 20. März und 8. Mai 1903.

elektrischer Reizung eine verschieden hohe Reaktionskraft der Rinde leicht veränderlichen Farbstoffmolekülen gegenüber konstatiert hatte, so hofften wir mit Hilfe von physikalisch auf ihren H^+-Ionengehalt genau geprüften Salzmischungen und genau studierten Indikatoren scharf messbare Ionenverschiebungen beim Absterben in der Narkose u. s. w. nachweisen zu können.

Nach Friedenthal's Vorgang[1]) stellte sich der Eine von uns (Müller) durch Mischung von $^n/_{10}$ Na_2HPO_4- und $^n/_{10}$ NaH_2PO_4-Lösungen in aufsteigend geordneten Verhältnissen zehn Mischungen her, von denen eine (zwei Teile Na_2HP_4 + acht Teile NaH_2PO_4) annähernd neutral reagierte ($C_{H^\cdot} = 1 \times 10^{-7}$) und mit Azolithmin blauvioletten Farbenton gab, während die anderen mehr ins Rot bezw. Blau gehende Töne zeigten. Die exstirpierten Rindenstücke wurden sofort in je 10 ccm einer der Lösungen (besonders der „neutralen") zerrieben und die eventuelle Farbenänderung nach Filtration vermittels Azolithmin geprüft. Eine Bildung von H-Ionen musste dann eine Farbenänderung nach Rot hin bewirken.

Die Versuche führten zu keinem Resultat. Wie sich herausstellte, sind selbst erhebliche Mengen von Milchsäure oder in destilliertem Wasser physikalisch absorbierter Kohlensäure ohne Einfluss auf die Farbe der genannten Phosphatmischungen + Azolithmin, während schon minimalste Spuren dieser Säuren (so 0,5 ccm $^n/_{100}$ Milchsäure) in destilliertem Wasser, physiologischer Kochsalzlösung oder dieser isotonischer Natriumsulfatlösung eine Farbenänderung nach Rot hin bewirken. Dies beweist, dass die stattgefundene Ionenkonzentrationsänderung, d. h. Vermehrung der freien H^+-Ionen, verdeckt wird infolge Absättigung durch die vorhandenen freien OH-Ionen, deren Menge von dem Indikator nicht angezeigt wird. Für unseren Fall und wohl auch für noch andere ähnliche physiologische Fragen ist der Friedenthal'sche Vorschlag also nicht anwendbar. Äusserer Umstände halber sind wir nicht in der Lage gewesen, diese Frage auf andere Weise in Angriff zu nehmen, da es zuvor ausgedehnter Prüfungen bedurft hätte, um nicht einem neuen Misserfolg ausgesetzt zu sein[2]). Diese Arbeiten

1) Zeitschr. f. Elektrochemie Nr. 8 S. 113. 1904.

2) So hat B. Fels ganz kürzlich (Zeitschr. f. Elektrochemie 1904 Nr. 13) Mischungen schwacher Elektrolyte untersucht, die den wesentlichen Vorteil haben, einen sehr stabilen $H^\bullet$-Gehalt zu besitzen „gegenüber unberechenbaren Faktoren".

hätten von dem eigentlichen Thema weit ab in physikalisch-chemische Spezialfragen hineingeführt. Wir glaubten es um so mehr unterlassen zu können, als die neuen Versuche von Bethe über den Zusammenhang zwischen färberischem Verhalten der Neurofibrillen und Leitungsvermögen gezeigt haben, dass dieser Weg doch wohl der aussichtsvollere ist, da bei etwa eintretenden Reaktionsänderungen der lebenden Hirnmasse in toto die Änderungen des einen Gewebselements durch entgegengesetzte eines anderen verdeckt werden können und im besten Fall höchstens ein Nebeneinander, nicht ein Durcheinander nachzuweisen ist. Uns scheint Bethe darin durchaus recht zu haben, dass er zum Studium der Nervenleitung und von allen, was damit zusammenhängt (also auch der Reaktionsänderungen), nur die einfachst gebauten Nervenstämme benutzt und die Zentralorgane zunächst ganz beiseite lässt, da in ihnen wohl zu dem einfachen Leitungsvorgang andere uns unbekannte Faktoren hinzukommen.

Zusammenfassung.

Unsere Versuche zeigen, dass bei Sistierung der Blutzufuhr zum Gehirn in der grauen Substanz der Rinde sehr schnell gegen Lackmus sauer reagierende Stoffe gebildet werden, und dass eine Wiederbelebung der Rindenfunktion durch dem Serum ähnlich zusammengesetzte und erwärmte Lösungen nach Absperrung der Blutzufuhr nicht erzielt werden konnten, selbst wenn Sauerstoffmangel oder Anhäufung von Zersetzungsstoffen sorgfältigst vermieden wurden. Dies Resultat beweist also, wie recht Kuliabko hatte, wenn er vor Überschätzung seiner beim menschlichen Herzen erzielten Wiederbelebungsversuche in praktischer Hinsicht warnte.

Zum Schluss wollen wir nicht versäumen, Herrn Geh. Rat H. Munk und Herrn Professor N. Zuntz herzlichst für das Interesse, das sie dem Fortgang unserer Untersuchung entgegengebracht haben, und für die Hilfe zu danken, die sie uns dank ihrer reichen Erfahrung zuteil werden liessen.

(From the R. Spreckels Physiological Laboratory of the University of California, Berkeley, Cal.)

Ueber die Natur der Lösungen, in welchen sich die Seeigeleier zu entwickeln vermögen.

Von

Jacques Loeb.

---

1. Die Versuche über die Salze, welche zur Erhaltung des Lebens der Seethiere nöthig sind, haben einige allgemeine Gesetze ergeben. Wir müssen zwischen zwei Gruppen von Seethieren unterscheiden, nämlich solchen, welche ebensogut in destillirtem Wasser leben können wie in Seewasser, und solchen, welche in destillirtem Wasser nicht existiren können. Zu den ersteren gehören relativ wenig Thiere; als Beispiel möchte ich Fische erwähnen, z. B. Fundulus. Zur zweiten Classe gehört die überwiegende Mehrzahl der Seethiere. Für die letzteren nun glaube ich den Satz aufstellen zu dürfen, dass ihre Unfähigkeit, in destillirtem Wasser zu leben, nicht oder nicht in erster Linie durch den Unterschied des osmotischen Druckes zwischen Seewassser und destillirtem Wasser bedingt ist, sondern durch das Fehlen bestimmter Salze in dem letzteren. Es war allgemein geglaubt worden, dass die Seethiere in destillirtem Wasser desshalb nicht leben können, weil sie hier durch das in ihre Gewebe eindringende Wasser getödtet werden. Nachdem aber schon Plateau Bedenken gegen diese Ansicht erhoben hatte, glaube ich in zwei Arbeiten gezeigt zu haben, dass die Giftwirkung des destillirten Wassers zum Theil — wenn nicht wesentlich — darauf zurückzuführen ist, dass dem destillirten Wasser gewisse Salze fehlen, in erster Linie Natrium-, Kalium- und Calciumsalze[1]). Dass das richtig ist, kann leicht dadurch gezeigt werden, dass diese Classe von See-

1) Pflüger's Arch. Bd. 97 S. 394. 1903 und Bd. 101 S. 340. 1904.

thieren nahezu ebenso rasch in einer mit dem Seewasser isosmotischen Zuckerlösung oder der Lösung anderer Salze als der Na-, Ca- und K-Salze stirbt wie in destillirtem Wasser.

Bringt man sie aber in eine Lösung, welche Natrium-, Kalium- und Calciumchlorid in dem Verhältniss enthält wie das Seewasser, so leben die Seethiere in einer solchen Lösung eine lange Zeit. Ausser den erwähnten drei Salzen kommt noch $MgCl_2$ in Betracht, aber mit einem viel geringeren Grade der Nothwendigkeit. Stellt man sich nämlich eine Lösung her, welche nur zwei der erstgenannten drei Chloride und ausserdem $MgCl_2$ enthält, so sterben die Seethiere in einer solchen Lösung viel früher als in einer Lösung von NaCl, KCl und $CaCl_2$. Fügt man aber $MgCl_2$ zu einer Lösung der drei Chloride, so leben die Thiere meist etwas länger als ohne $MgCl_2$.

Wo es sich bloss um die Erhaltung des Lebens handelt, da dürfte im Wesentlichen die Lösung von NaCl, $CaCl_2$, KCl und $MgCl_2$ ausreichen. Wo es sich aber um Entwicklungs- und Wachsthumsvorgänge handelt, scheint noch eine neue Bedingung hinzuzukommen, nämlich eine Regulationsvorrichtung, welche die Lösung völlig oder nahezu neutral zu halten im Stande ist. Im Seewasser übernimmt das $NaHCO_3$ und Na_2HPO_4 diese Rolle. In der That genügt, wie ich gezeigt habe, der Zusatz einer kleinen Menge $NaHCO_3$ zu der obenerwähnten Lösung, um in derselben die Stämme von Tabularia zu normal rascher Regeneration und Wachsthum zu veranlassen[1]). Da der Zusatz einer kleinen Menge von NaHO in demselben günstigen Sinne wirkt wie der Zusatz von $NaHCO_3$ oder Na_2HPO_4, während der Zusatz von Säure nur eine ungünstige Wirkung hat, so scheint das $NaHCO_3$ zur Neutralisation einer Säure nöthig zu sein. Auch ein Zusatz einer kleinen Quantität von Sulfaten erweist sich als günstig, aber nicht als absolut unerlässlich.

Ich habe nun neuerdings untersucht, welche Salzlösungen für die Entwicklung von Seeigellarven nöthig sind, und bin zu Resultaten gekommen, welche mit den vorhin gegebenen Daten wesentlich übereinstimmen. Man wird vielleicht fragen, warum ich es nach den eingehenden und gründlichen Untersuchungen von Herbst noch für nöthig gehalten habe, diesen Gegenstand noch einmal aufzunehmen. Die Antwort darauf lautet, weil Herbst behauptet hat,

1) Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 637. 1903 und Bd. 101 S. 340. 1904.

dass jeder im Seewasser enthaltene Bestandtheil — selbst Fe — und ausserdem eine alkalische Reaction für die Entwicklung dieser Larven nöthig sei, was mir zweifelhaft erschien; und zweitens wollte ich wissen, ob der Unterschied im Grade der Nothwendigkeit, den ich allgemein zwischen Mg-Salzen einerseits und Na-, K- und C-Salzen andererseits fand, auch für die Entwicklung der Seeigeleier gilt. Es war mir mit anderen Worten darum zu thun, zu sehen, ob ein sonst allgemein gültiges Gesetz auch für die Entwicklung der Seeigeleier gültig ist.

2. Die giftige Wirkung des destillirten Wassers auf viele Seethiere setzt sich aus zwei Summanden zusammen: der Wirkung, welche das Eindringen von destillirtem Wasser in das Ei hat, und zweitens der Wirkung, welche das Fehlen bestimmter Salze in der das Ei umgebenden Flüssigkeit ausübt. Um ein Urtheil über die relative Bedeutung des ersten Summanden zu gewinnen, wurden zunächst Versuche mit destillirtem Wasser und Zuckerlösungen angestellt. Als Versuchsmaterial dienten die Eier von Strongylocentrotus purpuratus. Dieselben wurden im Seewasser befruchtet und unmittelbar nach der Befruchtung in das mit destillirtem Wasser oder der Zuckerlösung verdünnte Seewasser gebracht. Die Zuckerlösungen, welche benutzt wurden, waren $^{1}/_{2}$ oder $^{5}/_{8}$ N.-Rohrzuckerlösungen. Sie hatten etwas geringeren osmotischen Druck als das Seewasser, dessen osmotischer Druck dem einer $^{1}/_{2}$ N.-Kochsalzlösung ungefähr gleich ist. Hierbei zeigt sich der Einfluss, den die Verringerung des osmotischen Druckes hat, sehr deutlich. Während der ersten 24 Stunden erwies sich das mit destillirtem Wasser verdünnte Seewasser als viel schädlicher als das mit der $^{5}/_{8}$ N-Rohrzuckerlösung vermischte Seewasser. In Mischungen, welche 60 Volumtheile Seewasser und 40 Theile destillirten Wassers enthielten, starben die Eier in den ersten Furchungsstadien. Die Eier schwellen, wie ich schon vor Jahren gezeigt hatte, in solchen Lösungen. Nur in Mischungen von 70 Theilen Seewasser und 30 Theilen destillirten Wassers entwickelten sich die Eier zu Larven, die aber am Boden schwammen. Erst in Mischungen von 80 Theilen Seewasser und 20 Theilen destillirten Wassers kam es zur Entwicklung von normalen Larven. In den Mischungen von Seewasser und $^{5}/_{8}$ N.-Rohrzuckerlösung entwickelten sich die Eier selbst in 40 Volumtheilen Seewasser und 60 Volumtheilen Rohrzuckerlösung zu Blastulen. In 30 Theilen Seewasser und 70 Theilen der Rohrzuckerlösung dagegen

starben sie auf einer frühen Entwicklungsstufe, d. h. während der ersten Furchungsstadien.

Nach drei Tagen jedoch, wenn die normalen Eier in's Pluteusstadium übergegangen sind, ist dieser Unterschied geringer. Nach dieser Zeit findet man vereinzelte Plutei in Lösungen von 70 Theilen Seewasser und 30 Theilen destillirten Wassers, aber sie starben hier gewöhnlich am dritten Tage, während sie in 80 Theilen Seewasser und 20 Theilen destillirten Wassers länger am Leben blieben. Wendet man statt des destillirten Wassers eine $^5/_8$ N.-Zuckerlösung an, so bezeichnet eine Mischung von 70 Theilen Seewasser und 30 Theilen Rohrzuckerlösung auch hier die äusserste Grenze der Verdünnung, bei der noch eine Skelettbildung eintritt. Aber die Plutei, die sich in solchen Lösungen bildeten, waren nicht normal. Auch in 60 Theilen Seewasser und 40 Theilen Zuckerlösung blieben die Larven 3—4 Tage am Leben, ohne jedoch das Pluteusstadium zu erreichen. Mit weniger Seewasser und mehr Zuckerlösung starben die Larven jedoch schon früher.

Der directe Beweis dafür, dass das Fehlen bestimmter Salze in der umgebenden Lösung eine der wesentlichen Umstände ist, welche die Entwicklung der Seeigeleier in destillirtem Wasser verhindern, wird dadurch geliefert, dass diese Eier sich weder in halbgrammmolekularen Lösungen von irgend einem Salz noch in der Mischung der Lösungen von zwei derartigen Salzen zu entwickeln vermögen. Erst in einer Mischung von Lösungen von drei Chloriden, kann das Arbaciaei sich bis zur Blastula entwickeln; aber auch hier handelt es sich nicht um beliebige Salze, sondern um NaCl, KCl und $CaCl_2$. Will man Plutei erzielen, so muss man $MgCl_2$ und $NaHCO_3$ zufügen [1]).

Strongylocentrotus erfordert auch noch den Zusatz von Sulfaten.

3. Friedenthal hat die Bicarbonate im Blut als Regulatoren bezeichnet, welche dazu beitragen, die Reaction desselben nahezu neutral zu halten, was für die Lebenserscheinungen nöthig ist [2]). Meine Versuche an Gammarus und an Tabularien zeigen, dass für die Wachsthums- und Regenerationsvorgänge die Neutralhaltung des Seewassers von grösserer Bedeutung ist als für die blosse Erhaltung des Lebens. Entweder wird beim Wachsthum mehr Säure gebildet,

1) Loeb, American Journal of Physiology vol. 3 p. 434. 1900.

2) Friedenthal, Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1 S. 56. 1902.

oder es besteht hierbei eine grössere Empfindlichkeit für Säure. Auch die Entwicklung der Eier von Strongylocentrotus erfordert in erster Linie nicht bloss eine neutrale Reaction, sondern auch die Gegenwart eines Stoffes, der gebildete Säure zu neutralisiren vermag. Ich finde, dass $NaHCO_3$ geeigneter ist als irgend ein anderer Stoff. Unter den verschiedenen hierhin gehörigen Versuchen will ich folgenden erwähnen. Frisch befruchtete Eier von Strongylocentrotus wurden in eine Reihe von Gefässen vertheilt, von denen jedes 100 ccm einer halbgrammmolekularen van't Hoff'schen Lösung[1]) enthielt. Einige dieser Lösungen erhielten Zusätze anderer Salze. In der reinen van't Hoff'schen Lösung blieben die Eier meist auf dem ersten Furchungsstadium stehen, und nur wenige entwickelten sich bis zur Blastula. Ich habe keine Gastrula und sicher keinen Pluteus in einer solchen Lösung gefunden. Wurde aber zu 100 ccm dieser Lösung 0,5 ccm oder 1 ccm oder mehr einer $^3/_8$ m $NaHCO_3$-Lösung zugesetzt, so entwickelten sich alle Eier, und fast ebenso viele erreichten das Pluteusstadium wie in normalem Seewasser. Auch erfolgt die Entwicklung in einer solchen Lösung ungefähr ebenso rasch wie in normalem Seewasser. Auch der Zusatz von 0,1 ccm einer $^5/_8$ m Na_2CO_3-Lösung zu 100 ccm der van't Hoff'schen Lösung bedingte, dass sich einige Plutei bildeten, die jedoch nicht sehr normal waren und nicht lange lebten. Der Zusatz von 0,2—0,4 $\frac{n}{10}$ NaHO zu 100 ccm der van't Hoff-schen Lösung macht die Lösung insofern geeigneter für die Entwicklung der Eier, als die Mehrzahl oder alle sich entwickelten. Aber ich habe niemals die Bildung eines Skeletts in solchen Lösungen beobachtet. Man muss aber hierbei wohl berücksichtigen, dass das NaHO in solchen Lösungen bereits in den ersten 24 Stunden durch die Absorptionen CO_2 aus der Luft und durch die in den Thieren gebildete CO_2 neutralisirt war, während die Skelettbildung erst nach 48—72 Stunden erfolgte. Der Zusatz von 0,8 ccm einer $\frac{m}{6}$ Na_2HPO_4-Lösung zu 100 ccm der van't Hoff'schen Lösung wirkte ähnlich wie der Zusatz von NaHO. Vielleicht würde dieses Salz,

---

1) Als van't Hoff'sche Lösung bezeichne ich eine Lösung, welche die Bestandtheile des Seewassers in der relativen Concentration enthält, in der sie nach van't Hoff im Seewasser enthalten sind, nämlich 100 NaCl, 2,2 KCl, 7,8 $MgCl_2$, 3,8 $MgSO_4$, 1,5 $CaCl_2$.

wenn es in grösserer Concentration hätte zugesetzt werden können, ebenso günstig gewirkt haben wie $NaHCO_3$. Auch 0,5 oder 1 ccm einer $^5/_8$ m Natriumoxalatlösung, die lange gestanden hatte und etwas alkalisch reagirte, wirkte ähnlich. Der Zusatz von Kaliumcitrat wirkte entschieden weniger günstig. Der Zusatz grösserer Mengen Na_2SO_4 oder $MgSO_4$ war nicht im Stande, die van't Hoff'sche Lösung für die Entwicklung der Eier geeigneter zu machen.

4. Dass der Grad der Nothwendigkeit der Magnesiumsalze für die Entwicklung der Eier ein viel geringerer ist als der der Salze von Na, Ca und K lässt sich in schlagender Weise zeigen. Eine halbgrammmolekulare Lösung von 100 NaCl, 3,8 Na_2SO_4, 0,8 $NaHCO_3$ wurde hergestellt, und dieser Lösung wurden KCl, $CaCl_2$ und $MgCl_2$ entweder einzeln oder in Combination von zwei Salzen zugesetzt, und zwar in der relativen Concentration, in der diese Salze im Seewasser enthalten sind. In der Grundlösung (100 NaCl, 3,8 Na_2SO_4, 0,8 $NaHCO_3$) trat bei vielen befruchteten Eiern Cytolyse ein, und nur vereinzelte Eier begannen sich zu furchen. Die Eier gingen aber nie über das Vierzellstadium hinaus. Der Zusatz von nur einem der drei erwähnten Chloride KCl, $CaCl_2$ und $MgCl_2$ begünstigte die Entwicklung nur wenig. Zwar schienen $CaCl_2$ und $MgCl_2$ die Cytolyse zu verhindern, aber die Furchung ging ebenfalls nicht über die ersten Zelltheilungen hinaus. Fügte man aber zwei der erwähnten Salze (KCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$) zu, so machte sich ein schlagender Unterschied für die verschiedenen Combinationen geltend. Wählte man $CaCl_2$ und KCl, so erreichten die Eier das Gastrulastadium und blieben mehrere Tage am Leben und in lebhafter Bewegung. Fügte man aber $MgCl_2$ und KCl oder $MgCl_2$ und $CaCl_2$ zu, so gingen die Eier in ihrer Entwicklung nicht über die ersten Furchungsstadien hinaus. Es entwickelte sich niemals eine schwimmende Larve. Der Versuch wurde in mannigfachen Variationen mit demselben Erfog wiederholt.

Fügte man alle drei Salze $CaCl_2$, KCl und $MgCl_2$ zu, so entwickelten sich die Eier zu Pluteen.

5. Während die Eier von Arbacia in meinen Versuchen in Woods Holl das Pluteusstadium erreichten, wenn die Lösungen keine Sulfate enthielten, habe ich das Gleiche bei den hier angestellten Versuchen an Strongylocentrotus nicht beobachtet. Es lässt sich aber zeigen, dass der Grad der Nothwendigkeit der Sulfate für die Entwicklung der Eier von Strongylocentrotus nicht der gleiche ist wie

für K oder Ca, Stellt man sich nämlich eine Lösung her, welche NaCl, KCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$ und $NaHCO_3$ in dem oben angegebenen Verhältniss enthält, so entwickeln sich in einer solchen Lösung die Eier bis zum Gastrulastadium, aber sie können das Pluteusstadium nicht erreichen. Ohne K oder Ca überschreiten die Eier nicht die ersten Furchungsstadien und sind nicht im Stande, das Blastulastadium zu erreichen.

6. Die Versuche beweisen also erstens, dass für die Entwicklung der Eier von Strongylocentroten vor Allem eine Substanz nöthig ist, welche Säuren zu neutralisiren vermag, ohne die Lösung selbst alkalisch zu machen. Am geeignetsten ist hierfür $NaHCO_3$, das in ziemlich grosser Menge zugesetzt werden kann. Der Umstand, dass der Zusatz von Na_2CO_3 und NaHO sich weniger günstig erwies als $NaHCO_3$, dürfte daran liegen, dass eine nahezu neutrale Reaction der Lösung günstiger ist für die Entwicklung als eine alkalische. Dass Na_2HPO_4 in diesen Versuchen keinen vollen Ersatz für $NaHCO_3$ hat, beruht vielleicht darauf, dass die Carbonate bei der Skelettbildung nöthig sind. Die Versuche zeigen zweitens, dass die Eier sich nur in solchen Lösungen entwickeln, welche in erster Linie NaCl, $CaCl_2$ und KCl enthalten, und dass $MgCl_2$ und $MgSO_4$ zwar erforderlich sind, aber nicht mit dem gleichen Grad der Nothwendigkeit wie die erstgenannten drei Chloride.

7. Diese Thatsachen sind, wie es scheint, allgemein gültig für diejenigen Seethiere, welche nicht in destillirtem Wasser zu leben vermögen. Sie sind aber auch gültig für die Zusammensetzung der Durchspülungsflüssigkeit, in welcher die Gewebe vieler Seethiere, z. B. das Herz, am Leben erhalten werden können, wie neue, in meinem Labaratorium ausgeführte Versuche zeigen. Da ausserdem auch die optimale Durchspülungsflüssigkeit für die Organe der Wirbelthiere denselben Charakter besitzt (wie die neuesten Versuche von Friedenthal zeigen) und da dieselbe sich nur durch den osmotischen Druck von der für Seethiere gefundenen optimalen Lösung unterscheidet, so zeigen diese Thatsachen vielleicht einen Weg, auf dem wir eine Einsicht in die Constitution und Dynamik der lebenden Substanz erlangen können. Um die Frage nach der Synthese lebender Substanz im Thierkörper handelt es sich dabei aber wohl nicht, da ja die Thiere, an welchen unsere Versuche angestellt wurden, von pflanzlicher oder thierischer Nahrung leben.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.)

Die Zerstörung des Adrenalins im lebenden Tier.

Von

Dr. **O. Weiss** und cand. med. **J. Harris.**

I. Literatur.

Die blutdrucksteigernde Wirkung einer Adrenalininjektion dauert bekanntlich nur wenige Minuten an. Nach der Meinung von Oliver und Schäfer[1]) kommt dies daher, dass die Substanz schnell aus dem Blute in die Gewebe diffundiert. Cybulski und Szymonowicz[2]) dagegen sind der Ansicht, dass dieselbe schnell zerstört werde. Diese Anschauung wurde von Langlois und Athanasiu[3]) angenommen. Sie kamen weiter zu dem Resultat, dass bei der schnellen Zerstörung besonders die Leber mitwirke.

In der neuesten Zeit haben Embden und v. Fürth[4]) die Angaben der beiden zuletzt erwähnten Autoren nachgeprüft. Sie versetzten in einer Reihe von Versuchen defibriniertes Blut von Rindern oder Pferden mit Suprareninlösung[5]); in einer anderen Versuchsreihe vermengten sie die Lösung mit einem Brei von Organen (Leber, Lunge, Muskel) oder durchströmten die Organe (Leber, Lunge) mit Blut, welches Suprarenin enthielt. Um zu prüfen, ob noch Suprarenin in den Präparaten vorhanden sei, wurden Teile derselben von Zeit zu Zeit Tieren ins Blut injiziert und die Wirkung der Injektion auf den Blutdruck beobachtet. Die Autoren kommen zu dem Schlusse, dass das schnelle Abklingen der Gefässwirkung

1) Journal of physiology vol. 16 p. I.

2) Gazeta Lekarska 1895 Nr. 12. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 64 S. 97.

3) Compt. rend. d. l. société d. biologie t. 49 p. 524, 571, 575.

4) Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4 S. 421.

5) Das Präparat, welches Embden und v. Fürth verwendeten, trug den Namen „Suprarenin“; das von uns verwendete, aus der Fabrik von Parker, Davis & Co. stammende, hiess „Adrenalinum hydrochloricum“.

des Suprarenins nicht auf eine rapide Oxydation desselben zu beziehen sei. Vielmehr erklären sie das schnelle Sinken des Blutdruckes so, „dass der Krampf der Gefässmuskulatur aufhört, sobald die Konzentration des Suprarenins im Muskelgewebe durch Diffusion oder Verdünnung mit Blut und Gewebslymphe unter einen gewissen Schwellenwert abgesunken ist".

Die letztere Vermutung ist berechtigt, da die beiden Autoren in den Durchblutungsversuchen an der Lunge fanden, dass die wirksame Substanz in einem Transsudat nachweisbar war, welches aus den Gefässen stammte.

II. Eigene Versuche.

Mit Versuchen über die vorliegende Frage hatte sich der eine von uns (Weiss) bereits bei Gelegenheit anderer Untersuchungen an den Nebennieren beschäftigt. Die erwähnte Arbeit von Embden und v. Fürth gab uns Veranlassung, diese Versuche wieder aufzunehmen.

Dabei sollten folgende Fragen entschieden werden:

1. Ist man berechtigt, aus der langsamen Zerstörung des Adrenalins in defibriniertem Blute oder in isolierten Organen zu schliessen, dass diese Zerstörung im ganzen lebenden Organismus ebenso langsam vor sich geht?

2. Ist die Konzentration des Adrenalins im Blute der Tiere nach dem Wiederabsinken des Blutdruckes so gering, dass dieses Sinken hierdurch erklärt werden könnte?

Die folgenden Versuche werden beide Fragen gleichzeitig beantworten. Sie wurden an Fröschen und Katzen angestellt.

1. Versuche an Fröschen.

Für den Frosch bedienten wir uns folgenden Versuchsverfahrens:

Zur Beobachtung der Adrenalinwirkung auf die Gefässe wurden die Schwimmhäute der beiden hinteren Extremitäten auf die Objekttische von zwei Mikroskopen gelegt. Zunächst klemmten wir dann die eine Art. iliaca unmittelbar an ihrer Ursprungsstelle ab, so dass der Kreislauf in der zugehörigen Schwimmhaut aufgehoben war. Nunmehr erfolgte die Adrenalininjektion in die eine Aorta oder direkt ins Herz. Sogleich zeigte sich an der Kreislauf zeigenden Schwimmhaut eine Verengerung der Gefässe, die so stark sein konnte, dass der Kreislauf stillstand.

Nachdem diese Verengerung verklungen war, lösten wir die Ligatur der Iliaca und beobachteten die andere Schwimmhaut. Regelmässig zeigte sich eine Verengerung der Gefässe in dieser, welche ebenso hochgradig sein konnte wie die zuvor an der anderen beobachtete. Die Zirkulation in der ersten Schwimmhaut blieb dabei normal.

Bei Wiederholung des Versuches ohne Injektion von Adrenalin trat die Gefässverengerung in der zweiten Schwimmhaut nach Lösung der Ligatur nicht ein. Somit ist bewiesen, dass sie nicht die Folge von Manipulationen beim Versuch war, sondern von der Gegenwart des Adrenalins herrührte.

Schliesslich injizierten wir aufs neue Adrenalin und konstatierten, dass bei Innehaltung des ersten Versuchsplanes die vorher erwähnten Erscheinungen sich wieder zeigten.

2. Versuche an Katzen.

Die Versuchsmethodik war folgende:

Von zwei Tieren, deren Blutdruck durch Quecksilbermanometer registriert wurde, injizierten wir dem einen Adrenalinlösung. Dann wurde gewartet, bis die Blutdrucksteigerung bei diesem verschwunden war.

Nunmehr transfundierten wir das Blut dieser Katze aus der Karotis direkt in die Jugularvene der anderen. Wenn der ersteren genügende Mengen von Adrenalin einverleibt waren, so zeigte sich bei der zweiten eine deutliche Blutdrucksteigerung. Diese konnte bis zu 49 mm Quecksilber betragen.

Am besten gibt über die Versuche die folgende Tabelle Auskunft. Die Angaben in der linken Hälfte beziehen sich auf die Katze, deren Blut transfundiert wurde; die Daten der rechten Hälfte betreffen das Tier, welches das Blut des anderen erhielt.

Katze I			Katze II				Datum des Versuches
Gewicht	In mehreren Portionen injizierte Adrenalinmenge in g	Zeit nach der letzten Injektion bis zur Transfusion in Minuten	Gewicht	Blutdruck in mm Quecksilber vor der Transfusion	Blutdruck in mm Quecksilber nach der Transfusion	Differ.	
2820	0,0034	7[1])	2900	144	184	+ 40	11. März 1904
2900	0,0044	5	3150	161	210	+ 49	14. „ 1904
3000	0,0034	30	2850	175	190	+ 15	15. „ 1904

1) Bei einer zweiten, 40 Minuten später erfolgten Transfusion zeigte sich noch eine Blutdrucksteigerung von 9 mm Quecksilber bei der zweiten Katze.

III. Schlüsse.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die injizierte Adrenalinmenge noch nicht vollständig zerstört ist zu einer Zeit, da der Blutdruck zur normalen Höhe wieder abgefallen ist.

Die Schlüsse von Embden und v. Fürth aus den Versuchen im Reagenzglase und an künstlich durchbluteten Organen sind in dieser Hinsicht daher vollkommen berechtigt.

Dagegen hat sich die zweite Vermutung nicht bestätigt. Die Substanz verschwindet nicht so schnell aus dem Blute, dass man das Absinken des Blutdruckes durch die Konzentrationsabnahme erklären könnte.

Diese Tatsache ist auch aus einer anderen Erscheinung bekannt. Bei einer Reihe von Injektionen gleicher Adrenalinmengen wirkt jede folgende Injektion weniger blutdruckerhöhend als die vorhergehende. Schliesslich werden dieselben ganz unwirksam. Das weist darauf hin, dass nicht in der zu geringen Konzentration des Adrenalins, sondern in dem Verhalten der Gefässmuskulatur der Grund für das schnelle Absinken des Blutdruckes zu suchen ist.

Hierfür kommen drei Möglichkeiten in Betracht. Entweder machen nervöse Einflüsse die Muskeln erschlaffen, oder die Muskeln ermüden, oder sie „gewöhnen“ sich an den Reiz.

Die erste Möglichkeit ist zu erwägen angesichts von Versuchen von S. J. Meltzer und Cl. Meltzer Auer[1]). Diese Autoren fanden, dass nach Exstirpation des Ganglion cervicale sup. die Wirkung des Adrenalins auf die Ohrgefässe und auf die Pupille enorm viel länger anhält als beim intakten Tier. Als Grund für diese Erscheinung[2]) könnte man den Wegfall des Einflusses von gefässerweiternden oder Hemmungsnerven ansehen. Dieses ist aber nicht recht möglich, weil die andauernde Wirkung des Adrenalins in den ersten 24 Stunden nach der Ausrottung des Ganglions noch nicht vorhanden ist.

Man muss daher wohl annehmen, dass infolge der Exstirpation die Muskulatur Veränderungen erleidet. Diese Anschauung wird bereits von Langendorff[3]) vertreten. Er nimmt als Grund für

---

1) Centralb. f. Physiol. Bd. 17 S. 651, 652.

2) Wir haben diese Versuche wiederholt und bestätigt.

3) Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jahrg. 38 S. 1.

die „paradoxe Pupillenreaktion“, welche einige Zeit nach der Exstirpation des Ganglions eintritt, eine Kontraktur des Dilatators an. Es ist daher möglich, dass die längere Dauer der Injektionswirkung ihren Grund in einer Veränderung der Reizbarkeit der Gefässmuskeln und des Dilatators hat.

Für die Mitwirkung von Nerven bei dem Abfallen des Blutdruckes nach Adrenalininjektion haben wir also keine Anhaltspunkte.

Ob Ermüdung der Muskeln oder „Gewöhnung“ derselben an das Adrenalin das schnelle Absinken des Blutdruckes bewirkt, lassen wir vorläufig unentschieden.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.)

Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren.

III. Mitteilung.

Die Erregungsleitung.

Von

R. Magnus.

(Mit 12 Textfiguren.)

In der in diesem Archiv erschienenen II. Mitteilung habe ich zeigen können, dass die automatischen Pendelbewegungen, welche der überlebende Katzendarm bei Sauerstoffzufuhr in Ringer'scher Flüssigkeit stundenlang ausführt, nicht myogenen Ursprungs sind, sondern von Zentren abhängen, welche im Auerbach'schen Plexus liegen. Es gelang dieser Nachweis dadurch, dass sich die Darmwand in einzelne Schichten zerlegen liess, wobei die Darmmuskulatur nach Belieben mit ihren Zentren in Zusammenhang gelassen oder von ihnen getrennt werden konnte. In den Versuchen, über die in dieser Mitteilung berichtet wird, ist nun dieselbe Methode zur Entscheidung einer Frage angewandt worden, welche wohl jedem nach den früheren Feststellungen als die nächstliegende erscheint: wie sich nämlich die Erregungen vom Ort ihrer Entstehung fortpflanzen, bis sie eine grössere Zahl der glatten Muskelzellen zur Kontraktion bringen. Es beschäftigen sich die nachfolgenden Zeilen mit der Erregungsleitung bei den spontanen Darmbewegungen.

Von vornherein sind nun eine Reihe von Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, wenn man die Erregungsleitung in der Darmwand erklären will. Die einzelnen glatten Muskelzellen haben nach Paul Schulz[1]) bei der Katze eine Länge von $^1/_4$ mm. Um also

1) Schultz, Arch. f. Physiol. 1895 S. 518.

überhaupt sichtbare und ausgiebige Bewegungen hervorzurufen, müssen sich immer eine grössere Anzahl dieser Muskelzellen zusammen kontrahieren. Es fragt sich, wodurch wird dieses gemeinsame Arbeiten garantiert.

Zunächst wäre es möglich, dass die Erregungen, welche im Auerbach'schen Plexus entstehen, auch in diesem fortgeleitet werden, und dass jede einzelne Muskelzelle vom Auerbach'schen Plexus aus direkt ihre Erregung empfängt. Es würde dann also der Plexus zugleich auch für die Erregungsleitung dienen. Zweitens ist es von vornherein nicht auszuschliessen, dass auch der Meissner-sche Plexus sich an der Erregungsleitung beteiligt; denn er steht durch zahlreiche nervöse Verbindungen mit dem Auerbach'schen Plexus in Zusammenhang. Es wäre also möglich, dass die Erregung auch auf diesem Umwege fortgeleitet und von hier aus den Muskelzellen zugeführt würde. Ausser diesen beiden Wegen steht nun der Erregungsleitung noch eine dritte nervöse Bahn zur Verfügung. Es ist dies das Nervennetz, welches innerhalb des Muskelgewebes selber zwischen die Muskelzellen eingebettet liegt, und von dem aus die einzelnen Muskelzellen erst ihre motorischen Nerven empfangen. In Köllicker-Ebner's Handbuch findet sich eine anschauliche Abbildung dieses Netzes. Das sind die nervösen Bahnen, welche für die Erregungsleitung in Betracht kommen. Ausserdem ist aber zu berücksichtigen, dass zur Zeit eine Reihe von Physiologen mit der Möglichkeit rechnet, dass die Erregung auch direkt, ohne Beteiligung von Nervenfasern, von Muskelzelle zu Muskelzelle fortgepflanzt werden kann.

Die hier geschilderten Versuche, durch Trennung der einzelnen Schichten der Darmwand der Erregungsleitung nachzugehen, können die Frage nur bis zu einem gewissen Punkte entscheiden. Sie können feststellen, ob der Auerbach'sche oder der Meissner'sche Plexus für die Erregungsleitung nötig ist, oder ob diese in der Darmmuskulatur erfolgt. Ob sie hier durch das Nervennetz oder von Muskelzelle zu Muskelzelle geht, lässt sich im Experiment nicht unterscheiden, denn diese beiden Gebilde sind am Darm geradeso wie am Herzen so dicht durcheinander durchflochten und verfilzt, dass eine Trennung zu Versuchszwecken unmöglich ist.

Nach den in der vorigen Mitteilung angeführten Tatsachen, dass nämlich am Katzendarm bei der Trennung der Muskelschichten der Auerbach'sche Plexus mit der Längsmuskulatur geht, dass sich

dagegen die Ringmuskulatur sowohl vom Meissner'schen wie vom Auerbach'schen Plexus losgelöst gewinnen lässt, eignet sich für die hier zu untersuchende Frage nur die Ringmuskulatur. Es ist festzustellen, welchen Weg die Erregung bei der Ringmuskulatur nimmt, und wir sind genötigt, die hier gewonnenen Resultate durch Analogieschluss auf die Längsmuskulatur zu übertragen, was wohl zu ernsten Bedenken keinen Anlass gibt.

Zunächst wurden die spontanen Bewegungen eines Muskelringes untersucht und festgestellt, wie sich in diesem Falle die Erregung von der einen Hälfte des Muskelringes zur anderen fortpflanzt. Zu diesem Zwecke wurde eine Katzendarmschlinge von 1—4 cm Länge in der Weise befestigt, wie es beistehende Skizze (Fig. 1) verdeutlicht. Sie wurde an der einen Seite an einem Glasstab zur Ringmuskelschreibung fixiert, wie das in der ersten Mitteilung bereits geschildert worden ist, und nun an dem freien Rand des fixierten Muskelrings nicht eine, sondern zwei serres-fines angesetzt und mit zwei verschiedenen Hebeln verbunden. Wie zu erwarten, führten diese beiden Hebel genau synchrone und gleichartige Bewegungen aus, wie nachstehende Figur 2 ohne weiteres verdeutlicht.

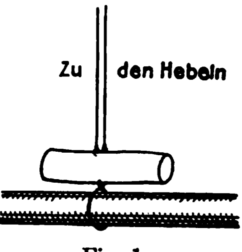


Fig. 1.

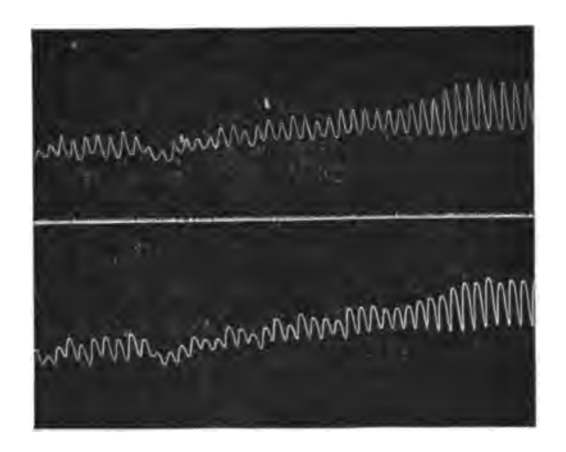


Fig. 2. Katzendarm. Versuchsanordnung wie Fig. 1. Temp. 35°.

Nun wurde das Darmrohr am freien Rande der Länge nach aufgeschnitten und der Schnitt gerade zwischen den beiden serres-

fines durchgeführt, so dass ein Präparat entstand, wie es die Skizze (Fig. 3) verdeutlicht. Auch hier führten nun, wie in zahlreichen Versuchen festgestellt wurde, die beiden Hälften ein und desselben Muskelrings gleichartige und synchrone Bewegungen aus. Nachfolgende Figur 4 illustriert ein solches Experiment.

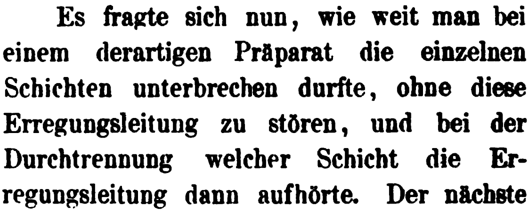


Fig. 3.

Es fragte sich nun, wie weit man bei einem derartigen Präparat die einzelnen Schichten unterbrechen durfte, ohne diese Erregungsleitung zu stören, und bei der Durchtrennung welcher Schicht die Erregungsleitung dann aufhörte. Der nächste Schritt war demgemäss, zwischen beiden Hälften des Muskelringes auf einer begrenzten Strecke den Auerbach'schen Plexus zu entfernen.

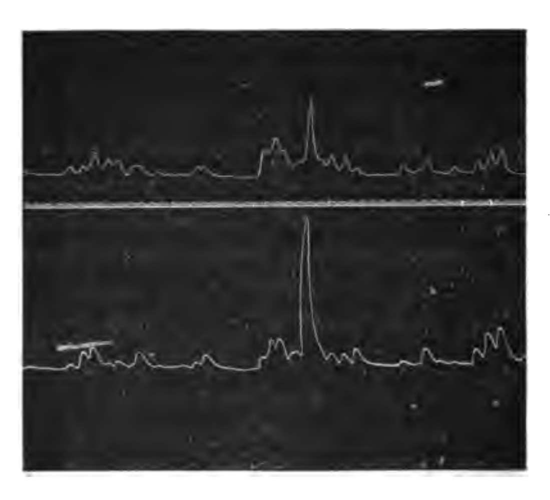


Fig. 4. Katzendarm. Versuchsanordnung wie Fig. 3.

Es wird dies durch das in der zweiten Mitteilung dargelegte Verhalten ermöglicht, dass sich der Auerbach'sche Plexus immer der Längsmuskulatur anschmiegt. Es wurde demnach bei einem Präparat, wie es Figur 3 oben verdeutlicht, auf der Strecke *a*—*b*, d. h. in der Mitte des Präparates, dort, wo es am Glasstab befestigt ist, mit der Präpariernadel ein 3—4 mm breiter Streifen von Längsmuskulatur entfernt und zwar von einem freien Ende des Präparats zum andern, so dass also Längsmuskulatur und Auerbach'scher Plexus linear unterbrochen waren, während jede der beiden Hälften des Präparates je

mit einem zusammenhängenden Stück des Auerbach'schen Plexus versehen war (vergl. das Schema Fig. 5).

Dem Einwand, dass in diesen Fällen die Entfernung des Auerbach'schen Plexus nicht gelungen sei, wird dadurch entgegengetreten, dass die Versuchsresultate in sämtlichen Experimenten vollständig übereinstimmend ausfielen, und dass zweitens der ent-

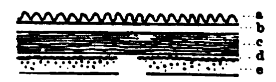


Fig. 5. *a* Schleimhaut, *b* Submukosa, *c* Ringmuskeln, *d* Auerbach'scher Plexus, *e* Längsmuskeln.



Fig. 6. *a* Ringmuskeln, *b* Auerbach'scher Plexus, *c* Längsmuskeln.

fernte Längsmuskelstreif in der Ringer'schen Flüssigkeit oftmals lebhafte spontane Bewegungen zeigte, was nach der zweiten Mitteilung ein Beweis dafür ist, dass der Auerbach'sche Plexus mit der Längsmuskulatur in Verbindung geblieben ist.

Das übereinstimmende Resultat aller nach diesem Verfahren ausgeführten Versuche war nun, dass auch nach Unterbrechung des Auerbach'schen Plexus die beiden Hälften ein und desselben Muskelringes gleichartige und gleichzeitige Bewegungen ausführten, dass also die Erregungsleitung für die Ringmuskulatur möglich ist auch ohne den Auerbach'schen Plexus.

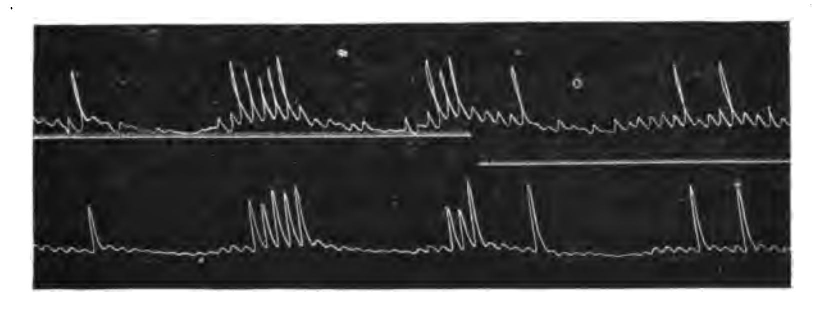


Fig. 7. Katzendarm. Präparat wie Fig. 6. Temp. 36°.

Um gleich einen Schritt weiter zu gehen, werde hier angeführt, dass sich an diesem Verhalten auch nichts ändert, wenn ausser der Unterbrechung des Auerbach'schen Plexus auch noch die völlige Entfernung der Schleimhaut und der Submukosa, also des Meissner-schen Plexus, vorgenommen wurde (Schema Fig. 6). Vorstehende

Figur 7 veranschaulicht einen derartigen Versuch, in dem die beiden Hälften desselben Muskelrings nach Entfernung des Meissner'schen und Unterbrechung des Auerbach'schen Plexus nur noch durch die Ringmuskelschicht in Verbindung standen. Man sieht auf den ersten Blick die Übereinstimmung der Bewegungen beider Muskelhälften.

Dieses Resultat war nun dadurch zu kontrollieren, dass nach Durchtrennung der Ringmuskelschicht diese Übereinstimmung der Bewegungen aufgehoben werden musste. Zu diesem Behufe dienten Präparate mit erhaltener Schleimhaut und Submukosa, an denen in der oben angegebenen Weise ein Längsmuskelstreif entfernt war und nun auch die Ringmuskulatur durchschnitten wurde (Schema Fig. 8). Dies geschieht am besten in der Weise, dass man mit einem gekrümmten Sucher an der Stelle, wo man durchschneiden will, zwischen Ringmuskulatur und Submukosa eingeht und den Sucher zwischen beiden Schichten vorschiebt, während man die Ringmuskulatur auf ihm mit der Schere durchschneidet. Auf diese Weise ist man der völligen Durchtrennung der Ringmuskulatur sicher, während die Submukosa intakt bleibt. Die experimentelle Prüfung derartiger Präparate ergab nun zunächst, dass, solange die Ringmuskelschicht noch nicht völlig durchtrennt ist, sich auch noch eine Erregungsleitung nachweisen lässt. Erst nach völliger Durchschneidung der Ringmuskulatur ändert sich das Bild. Wir haben dann den zu prüfenden Muskelring in zwei Hälften zerlegt, deren jede für sich mit der zugehörigen Hälfte des Auerbach'schen Plexus in Verbindung steht. Beide Hälften führen also bei guten Präparaten spontane Bewegungen aus, und das Charakteristische dieser Bewegungen ist, dass die vollständige Identität der Kurven von beiden Muskelstücken, wie sie in den früheren Versuchen ohne weiteres in die Augen sprang, jetzt nicht mehr zu erkennen ist. Die Reizleitung scheint in der Tat nach Durchtrennung der Ringmuskulatur aufgehoben zu sein.

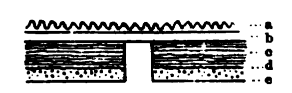


Fig. 8. *a* Schleimhaut, *b* Submukosa, *c* Ringmuskeln, *d* Auerbach'scher Plexus, *e* Längsmuskeln.

Hier muss nun aber bemerkt werden, dass diese Tatsache in manchen Versuchen nicht ohne weiteres evident ist. Die beiden Ringmuskelstücke führen, wie erwähnt, spontane Bewegungen aus, welche, da sie bei gleicher Temperatur stattfinden, mit nahezu gleicher Frequenz erfolgen. Es kann deshalb vorkommen, dass,

nachdem die beiden Muskelstücke eine Zeitlang nicht synchron sich bewegt haben, allmählich das eine Präparat das andere einholt, und sie nun eine Zeitlang synchron arbeiten, um sich dann wieder in ihrem Rhythmus zu trennen. Nie wurde bei derartigen Versuchen eine solche Identität der Kurven beobachtet, wie sie bei erhaltener Ringmuskulatur die Regel ist; aber auch dieses gelegentliche Zusammenarbeiten der beiden Stücke liess doch noch eine, wenn auch entfernte Möglichkeit zu, dass sich in geringerem Grade auch der Meissner'sche Plexus in der Submukosa an der Erregungsleitung beteiligt. Es erschien daher notwendig, noch in einer zweiten abweichenden Versuchsreihe die Resultate der bisherigen Experimente zu überprüfen und besonders die Frage nach dem Reizleitungsvermögen des Meissner'schen Plexus zu entscheiden.

Zu diesem Behuf wurde an einem Muskelring gearbeitet, der nur in seiner einen Hälfte mit Längsmuskulatur und Auerbachschem Plexus in Verbindung blieb, während diese letzteren auf der anderen Hälfte entfernt waren (Fig. 9). Auf diese Weise war das Präparat in zwei Teile zerlegt, von denen der eine (plexushaltige) nach der in der II. Mitteilung gemachten Feststellung zu spontanen Bewegungen befähigt war, während der andere (plexusfreie) von sich aus völlig ruhig bleiben und keine spontanen Bewegungen ausführen durfte; traten solche trotzdem ein, so mussten sie ihm von der ersteren Hälfte aus zugeleitet sein. Wir wissen aber aus der II. Mitteilung weiter, dass diese zweite Hälfte ohne Auerbach'schen Plexus ihre Reizbarkeit bewährt hat. Wir können sie infolgedessen künstlich erregen und sehen, ob eine solche Erregung auf die andere (plexushaltige) Seite hin fortgeleitet wird. Es wurden also bei dieser Versuchsanordnung sowohl die Fortleitung der spontanen Erregung als auch künstlich gesetzter Reize untersucht. Die Experimente erfolgten an einem Präparat, welches dem in Fig. 3 dargestellten entsprach, nur war die Längsmuskulatur hier nicht als ein dünner Streif an der Grenze der beiden Hälften, sondern von der ganzen einen Hälfte des Präparates mit der Präpariernadel entfernt worden.

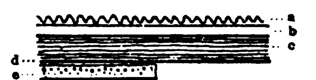


Fig. 9. *a* Schleimhaut, *b* Submukosa, *c* Ringmuskeln, *d* Auerbach'scher Plexus, *e* Längsmuskeln.

Für die künstliche Erregung wurde der galvanische Strom benutzt. Die eine Elektrode endete frei in der Ringer'schen Lösung, die andere bestand aus einem feinen Häkchen, das fast bis ans Ende mit Siegellack und Guttapercha isoliert worden war, so dass nur der Teil des Metalls frei blieb, der in das

Präparat eingestochen wurde. Auf diese Weise war eine Art unipolarer Reizung bewirkt, und ich überzeugte mich stets durch besondere Versuche, dass Stromschleifen auf die nicht gereizten Muskelstücke die Versuche nicht störten. Verwendet wurde meist der Strom von drei Leclanché-Elementen, da zur Erregung unter Wasser stärkere Ströme erforderlich sind.

Derartige Präparate, in denen die Ringmuskulatur intakt geblieben war, verhielten sich nun so, wie es beifolgende Fig. 10 veranschaulicht. Unten schreibt das mit dem Plexus in Verbindung gebliebene Muskelstück, oben das vom Auerbach'schen Plexus

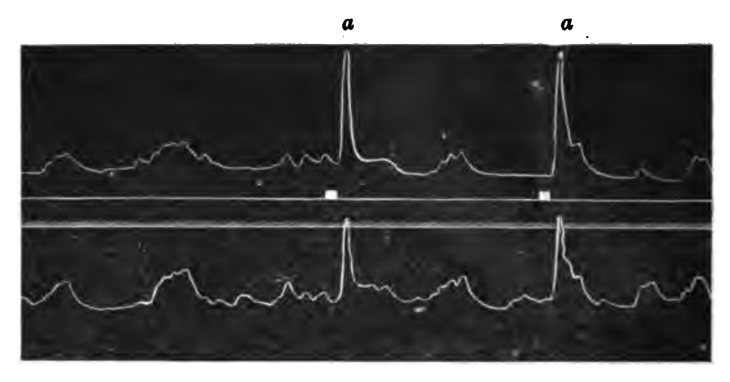


Fig 10. Katzendarm. Präparat wie Fig. 9. Untere Reihe: Plexushaltige Hälfte; obere Reihe: Plexusfreie Hälfte. Bei *a—a* galvanische Reizung der plexusfreien Hälfte.

befreite. Man sieht ohne weiteres, dass dieses obere Stück nicht still steht, sondern vielmehr den Spontanbewegungen, die der untere Hebel registriert, genau folgt; mit einem Wort, dass die Spontanbewegungen in das vom Auerbach'schen Plexus befreite Stück fortgeleitet werden. Und weiter sieht man, dass an zwei Stellen durch elektrische Reizung des plexusfreien Stücks Kontraktionen hervorgerufen und dass diese Kontraktionen ebenfalls auf die andere (plexushaltige) Seite fortgeleitet werden.

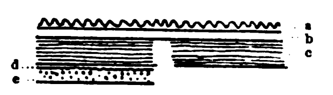


Fig. 11. *a* Schleimhaut, *b* Submukosa, *c* Ringmuskeln, *d* Auerbach'scher Plexus, *e* Längsmuskeln.

Dieses Bild ändert sich nun sofort vollständig, sowie in der oben geschilderten Weise die Ringmuskulatur durchtrennt wird (Schema Fig. 11). Dann ergibt sich, wie Fig. 12 ohne weiteres illustriert, dass nur die eine plexushaltige Hälfte spontane Bewegungen ausführt, während die andere Hälfte still steht. Trotzdem also beide Hälften noch durch Schleimhaut und Submukosa und somit durch ned Meissner'schen Plexus in Verbindung stehen, findet eine Er-

regungsleitung nicht statt. Es ergibt sich also aus diesen Versuchen jetzt eindeutig, dass die Erregungsleitung nicht durch den Meissnerschen Plexus erfolgen kann, sondern dass sie allein in der Ringmuskelschicht selbst stattfindet. Dieses wird durch die Erfolge der künstlichen Reize bestätigt. Man sieht auf Fig. 12, dass künstliche Reizung des plexusfreien Stückes an diesen Kontraktionen hervorruft, die nur auf dieses Stück beschränkt bleiben und sich nicht auf die andere Hälfte fortsetzen. Ebenso ergaben Versuche, in denen die Reizelektrode am plexushaltigen Stück angebracht war, dass auf elektrische Reizung nur in dieser Hälfte ein Reizeffekt eintrat, während die plexusfreie Hälfte in ihrer völligen Ruhe verharrte.

Schliesslich wurde noch festgestellt, dass ein ganzer Muskelring, der auf der Aussenseite vollständig von der Längsmuskulatur und

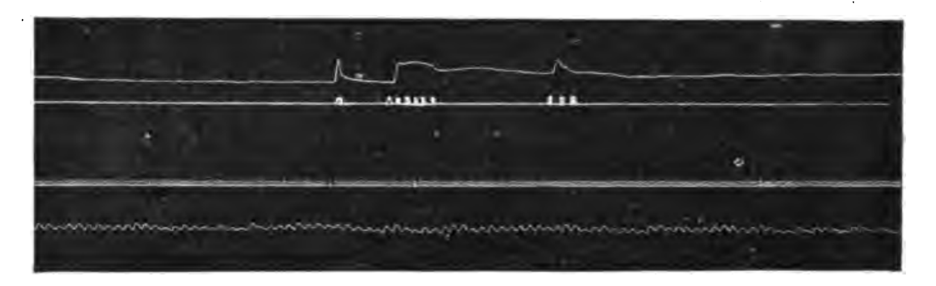


Fig. 12. Katzendarm. Präparat wie Fig. 11. Untere Reihe: Plexushaltige Hälfte; obere Reihe: Plexusfreie Hälfte. Galvanische Reizung der plexusfreien Hälfte.

dem Auerbach'schen Plexus, auf der Innenseite von der Submukosa und dem Meissner'schen Plexus befreit worden war, und der demgemäss keine spontanen Bewegungen zeigte, auf elektrische Reizung einer zirkumskripten Stelle eine Gesamtkontraktion ausführte, so dass also auch hier die Erregungsleitung in der Muskelschicht selber erfolgt sein musste.

Alle diese Versuche zur Ermittlung der Frage, wo die Erregungsleitung für die Ringmuskulatur des Darmes sowohl bei den spontanen Bewegungen als bei Bewegungen auf künstlichen Reiz stattfindet, ergaben also übereinstimmend, dass 1. der Auerbach'sche Plexus zu dieser Erregungsleitung nicht notwendig ist, 2. dass der Meissnersche Plexus sich an der Erregungsleitung nicht beteiligt und 3. dass die Erregungsleitung in der Muskelschicht selber stattfindet.

In der Einleitung wurde bereits ausgeführt, dass sich derartige Versuche für die Längsmuskulatur nicht anstellen lassen. Ich halte es aber für erlaubt, die an der Ringmuskulatur gewonnenen Er-

gebnisse per analogiam auch auf die Längsmuskulatur zu übertragen, und demnach als Resultat der geschilderten Versuchsreihe auszusprechen, dass die Erregungsleitung im Darm jedenfalls für die spontanen Bewegungen in den Muskelschichten selber erfolgt.

Die Versuche geben uns nun leider keinen Aufschluss darüber, ob die Erregungsleitung durch das hier vorhandene dichte und ausgebreitete Nervennetz erfolgt oder von Muskelzelle zu Muskelzelle stattfindet. Ich persönlich glaube, dass die Erregungsleitung durch das Nervennetz besorgt wird, und zwar aus folgenden Gründen: Wir wissen, dass Nerven zur Erregungsleitung befähigt sind; wir wissen weiter, dass beim Darm die Erregung den Muskeln von nervösen Centren im Auerbach'schen Plexus zufliesst, dass also die Erregung unbedingt eine nervöse Bahn passieren muss, und dass sie schliesslich vom Nerven auf den Muskel übergeht. Es ist deshalb viel wahrscheinlicher, dass auch die zweite Hälfte der Erregungsleitung im Nerven erfolgt und nicht im Muskel. Bestärkt wird diese Ansicht dadurch, dass bisher kein Fall bekannt geworden ist, in dem eine Erregung im glatten unvergifteten Muskel fortgeleitet wurde, wo nicht ausreichende nervöse Bahnen nachzuweisen gewesen wären; dass ferner eine Reihe von Fällen bekannt ist, in denen eine Erregungsleitung in der glatten Muskulatur nicht statt hat (Längsmuskulatur und Retraktoren von Sipunculus nudus [v. Uexküll[1])], Muskulatur des Blutegels und Regenwurmes [Biedermann[2])]); dass ferner Erregungsleitung bei glatter Muskulatur stattfindet über Stellen hinweg, in denen keine Muskelzellen, sondern nur Nervennetze vorhanden sind (Medusen [Bethe[3])]).

Wenn man demnach für die Erregungsleitung in der Muskelsubstanz des Darmes nach dem Angeführten das dort vorhandene Nervennetz verantwortlich macht, so ergibt sich daraus noch eine wichtige Folgerung: dass es nämlich Nervennetze gibt, die nur der Erregungsleitung dienen und denen die Eigenschaften von Zentren fehlen. Bei der neuerdings von Bethe vertretenen Ansicht, dass Nervennetze und Zentren identisch seien, mag auf diese Folgerung besonders hingewiesen werden, die sich auch schon aus Versuchen v. Uexküll's am Retraktor des Sipunculus ergab.

---

1) v. Uexküll, Zeitschr. f. Biol. Bd. 44 S. 269. 1903.

2) Biedermann, Pflüger's Arch. Bd. 102 S. 475. 1904.

3) Bethe, Allgem. Anat. u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.)

Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren.

IV. Mitteilung.

Rhythmizität und refraktäre Periode.

Von

R. Magnus.

(Mit 9 Textfiguren.)

Die von Ludwig beschriebenen automatischen Pendelbewegungen, welche der isolierte Dünndarm ausführt, sind ausgesprochen rhythmisch. Bei der Untersuchung derartiger rhythmischer Bewegungen hat sich nun in einer immer grösseren Zahl von Fällen herausgestellt, dass sie vergesellschaftet sind mit dem Phänomen der refraktären Periode, von welchem man annimmt, dass es an der Entstehung des Rhythmus wesentlich mitbeteiligt sei. Es wurde die refraktäre Periode von Kronecker und Marey am Herzen festgestellt; Engelmann sah periodische Unerregbarkeit bei der rhythmisch ablaufenden Peristaltik des Ureters, und neuerdings haben Bethe für die Atembewegungen der Fische, v. Uexküll für die Bohrbewegungen des Sipunculus und v. Uexküll und Bethe für die Schwimmbewegungen der Medusen eine derartige refraktäre Periode nachgewiesen; während von vielen Autoren die refraktäre Periode des Herzens für eine Eigenschaft des Muskels gehalten wird, ist sie bei der Atmung der Fische, bei den Bohrbewegungen des Sipunculus und bei den Medusen mit Sicherheit in die Zentren lokalisiert worden. Es ergab sich demgemäss auch bei den rhythmischen Pendelbewegungen des isolierten Dünndarms die Frage, inwieweit hier eine refraktäre Periode sich nachweisen lässt und bei der Rhythmizität eine Rolle spielt.

Ferner konnte in der II. Mitteilung gezeigt werden, dass man aus der Darmwand Präparate mit und ohne Zentren gewinnen

kann, und es ergab sich daraus die Möglichkeit, falls eine refraktäre Periode vorhanden ist, zu entscheiden, ob diese eine Eigenschaft der Zentren sei oder nicht. Demnach wird im folgenden über Versuche berichtet werden, welche feststellen sollten, ob die verschiedenen zentrenhaltigen und zentrenfreien Präparate aus der Darmwand eine refraktäre Periode zeigen, und ob sich zwischen ihnen charakteristische Unterschiede feststellen lassen. Wir beginnen die Darstellung von unten her, d. h. mit dem einfachsten Objekte, dem zentrenfreien Mnskelpräparat.

Bei diesen Versuchen war künstliche Reizung erforderlich, und sie wurde teilweise mechanisch, teilweise mit dem galvanischen Strom vorgenommen. Wieder dienten, wie in der III. Mitteilung, zumeist drei Leclanché-Elemente als Stromquelle; die eine Elektrode endigte in der Ringer'schen Flüssigkeit, die andere war fast bis zum Ende mit Guttapercha und Siegellack geschützt, so dass nur ein feines Häkchen frei blieb, welches in das Präparat eingehakt wurde. Auf diese Weise wurde eine Art unipolarer Reizung erzielt. Es wurde sowohl die Anode als auch die Kathode zur Erregung benutzt.

I. Präparate ohne Zentren.

In der zweiten Mitteilung wurde nachgewiesen, dass die Zentren der automatischen Bewegungen für die Darmmuskulatur im Auerbach'schen Plexus liegen, und dass man bei der Entfernung der Längsmuskulatur, wie dort eingehend geschildert wurde, den Auerbach'schen Plexus so gut wie vollständig mit entfernt, so dass die Ringmuskulatur ohne Zentren zurückbleibt. Aus dieser zentrenfreien Ringmuskulatur kann man sich nun in derselben Weise, wie dies Paul Schultz[1]) für die Muskulatur des Froschmagens gezeigt hat, einen Muskelring herausschneiden, der, wenn er aufgeschnitten ist, ein parallelfaseriges Band darstellt, welches in Ringer'scher Flüssigkeit unter Sauerstoffzufuhr mit dem Schreibhebel verbunden und mit der Elektrode armiert zum Versuche dient.

Ein derartiges Präparat besteht nun erstens aus den glatten Muskelzellen und zweitens aus einem Nervennetz, welches zwischen sie eingebettet ist, und von dem aus die Muskelzellen mit motorischen Nervenfasern versorgt werden. In der III. Mitteilung liess sich zeigen, dass in einem solchen Präparat noch Erregungsleitung stattfindet. Dagegen sind die automatischen Zentren entfernt. In der

1) Paul Schultz, Arch. f. Physiol. 1897 S. 309.

II. Mitteilung wurde nun ausführlich dargelegt, dass ein solches Stück Ringmuskulatur die Fähigkeit zu spontanen Bewegungen für immer verloren hat, dass dagegen die Muskulatur ihre Reizbarkeit bewahrt hat. Auf jeden mechanischen (Dehnungsreiz) oder elektrischen Reiz führt die Muskulatur immer nur eine einzige Bewegung aus, um dann wieder in Ruhe zu verfallen.

Bei der künstlichen Erregung, besonders mit dem galvanischen Strom, liess sich nun feststellen, dass das Präparat in allen wesentlichen Punkten genau dieselben Eigenschaften besitzt, wie sie Paul Schultz neuerdings in seiner überaus eingehenden Arbeit[1]) genau geschildert hat. Ich kann mich daher hier kurz fassen. Wenn auf einen Einzelreiz eine Kontraktion eingetreten ist, so lässt sich in keinem Falle an irgendeiner Stelle der Kontraktion eine refraktäre Periode nachweisen. Vielmehr wird durch einen zweiten Reiz stets eine Wirkung erzielt, auch wenn derselbe in den Beginn der Kontraktion fällt. Es kommt daher, wie dies Schultz ausführlich dargelegt hat, zu Summationserscheinungen. Am ausgesprochensten sind dieselben bei tetanisierenden Reizen: Wenn man Einzelreize in genügender Frequenz einander folgen lässt, oder wenn man den galvanischen Strom längere Zeit geschlossen hält, was in diesem Falle eine ganz ähnliche Wirkung hervorruft[2]), so kommt es zu einem richtigen Tetanus. Die Form des Tetanus ähnelt nun durchaus der, welche Schultz am Froschmagen beobachtet hat: Die Kurve steigt zunächst steil an und sinkt dann bei fortdauernder Reizung zuerst steil, dann allmählicher ab. Je nach dem Grade der Ermüdung des Präparates und nach der Reizfrequenz ist dieser Abfall mehr oder weniger ausgesprochen, so dass unter Umständen die Kurve schon vor Aufhören der Reizung zur Abszisse sinken kann. Überhaupt ist zu bemerken, dass wir es hier mit relativ leicht ermüdbaren Objekten zu tun haben, welche nach mehreren Reizungen gewöhnlich einige Minuten bis zur völligen Erholung brauchen. Für die Mehrzahl der Fälle gilt, dass die Wirkung mehrerer oder dauernder Reize grösser ist als die Wirkung eines Einzelreizes;

1) Paul Schultz, Arch. f. Physiol. 1903 Suppl. S. 1. (Hier auch die gesamte ältere Litteratur.)

2) Da während der Dauer des galvanischen Stromes in der Flüssigkeit von der Kathode fortwährend Gasblasen aufsteigen, so wirken diese ähnlich wie beim Wehnelt-Unterbrecher und bewirken ein stetes Schwanken des Stromes, so dass in diesem Falle der Dauerreiz auch wie eine Art rhythmische Reizung wirkt.

demnach ist auch der Tetanus fast immer höher als eine Einzelkontraktion.

Bemerkt mag noch werden, dass, wenn die Kathode sich im Muskel befindet, die Öffnung des Stromes häufig als ein Reiz wirkt, und dass unter Umständen nur auf Kathodenöffnung, nicht auf Kathodenschliessung eine Kontraktion erfolgt. —



Fig. 1*a*. Temp. 36,5°. Kathode. Nur Öffnungsreiz wirksam. Zuerst fünf Einzelreize, dann Tetanus auf rhythmische Reizung (einmal pro Sek.), der deutlich höher ist.

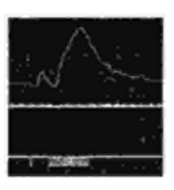


Fig. 1*b*. Temp. 36°. Anode. Einzelreiz und Tetanus auf rhythmische Reizung (einmal pro Sek.), Tetanus mehrfach höher.



Fig. 1*c*. Temp. 34°. Kathode. Einzelreiz, Tetanus auf Dauerreiz (Stromöffnung erzeugt eine kleine Zuckung) und auf rhythmische Reizung.

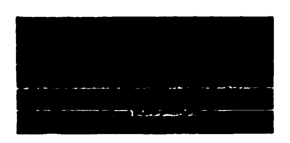


Fig. 1*d*. Temp. 37°. Kathode. Einzelreiz und Tetanus auf rhythmische Reizung (einmal in 1½ Sek.).

Fig. 1*a*—*d*. Ringmuskelstreifen nach Entfernung des Auerbach'schen Plexus, welche keine spontanen Bewegungen ausführen. Galvanische Reizung. Tetani auf Dauerreiz und rhythmischen Reiz stets höher als eine Einzelkontraktion. Ein weiteres charakteristisches Beispiel s. u. Fig. 9*a*.

Im vorstehenden sind einige Kurvenbeispiele gegeben, welche das eben geschilderte Verhalten illustrieren, und aus denen sich die Einzelheiten ohne weiteres ergeben. Im übrigen sei auf die ausführliche Arbeit von Schultz verwiesen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Präparate der Ringmuskulatur, welche von dem Auerbach'schen Plexus befreit sind, folgende Eigenschaften zeigen: Sie führen keine spontanen Bewegungen aus; auf einen Einzelreiz erfolgt immer nur eine Kontraktion; mehrfache Reize summieren sich in ihrer Wirkung, und häufig wiederholte Reize sowie Dauerreiz in der angewandten Form führen zu einem charakteristischen Tetanus, welcher meist höher ist als eine Einzelkontraktion. Das Präparat ist also weder spontan noch auf Dauerreiz zu irgendeiner Rhythmizität befähigt. Demgemäss lässt sich auch in keinem Stadium der Kontraktion eine refraktäre Periode nachweisen.

II. Präparate mit Zentren.

Während wir uns in dem vorigen Abschnitt, der das physiologische Verhalten von Präparaten ohne Zentren behandelte, im wesentlichen an die eingehenden Untersuchungen von Schultz anlehnen konnten und bloss die Übereinstimmung des Verhaltens der Darmmuskulatur mit dem Schultz'schen Muskelstreifen nachzuweisen brauchten, betreten wir in diesem Abschnitt noch verhältnismässig wenig bearbeitetes Gebiet. Es war deshalb nötig, die gewonnenen Resultate nicht nur an einer einzigen Art von Präparaten festzustellen, sondern die verschiedenartigsten Untersuchungsobjekte aus der Darmwand zu gewinnen. Infolgedessen wurden die Experimente hauptsächlich an drei verschiedenen Präparaten angestellt. 1. An demselben Präparat, welches zu den bisherigen Versuchen gedient hatte, einem Streifen Ringmuskulatur, nur mit dem Unterschied, dass die Zentren nicht entfernt waren. Es war also die Längsmuskulatur nicht abgezogen; mit anderen Worten: es wurde ein einfacher Ring aus der Darmwand herausgeschnitten und an einer Seite aufgeschnitten. 2. Wie in der II. Mitteilung ausführlich gezeigt worden ist, geht beim Abziehen der Längsmuskulatur der Auerbach'sche Plexus in grosser Vollständigkeit mit dieser. Derartige abgezogene Längsmuskelstreifen, welche die Zentren für die automatischen Bewegungen enthalten, dienten ebenfalls zum Versuch. 3. wurde auch die Längsmuskulatur ohne Schichtentrennung untersucht, indem einfach aus der Länge des Darmes ein Streifen von 4—5 mm Breite herausgeschnitten wurde, der also sämtliche Schichten der Darmwand, einschliesslich der Zentren, ent-

hielt, und von diesem Stück die Kontraktionen der Längsmuskulatur graphisch registriert. Wir haben hier also sowohl ein Präparat (Nr. 2), welches nur aus der zu prüfenden Muskelschicht selber in Verbindung mit ihren Zentren besteht, als auch Präparate (Nr. 1 und 3), welche die anderen Schichten der Darmwand ausserdem enthalten. Von besonderem Vorteil ist, dass das Präparat Nr. 1 genau dasselbe ist, an dem die Versuche des ersten Abschnittes ausgeführt wurden, nur mit dem Unterschied, dass hier noch Zentren und eine dünne Schicht Längsmuskulatur vorhanden sind.

Die Versuche, die im nachfolgenden geschildert werden, sind an Präparaten angestellt, welche sich von der Präparation und der damit verbundenen vorübergehenden Schädigung völlig erholt hatten, welche also nach kurzem Stillstand als zentrenhaltige Objekte ihre automatischen Bewegungen wieder aufnahmen. Es ist dies für die Sicherheit der Experimente von besonderer Wichtigkeit.

Abgesehen von einigen Versuchen, in denen der mechanische Reiz zur Kontrolle angewandt wurde, benutzte ich zu diesen Experimenten genau dieselbe Art der Reizung, wie sie oben geschildert wurde: den galvanischen Strom von drei Elementen, wobei die eine Elektrode in der Flüssigkeit, die andere in dem Muskelpräparat endete.

Die Versuche ergaben nun über das physiologische Verhalten der Objekte folgendes: Wie schon in der II. Mitteilung mitgeteilt wurde, sind dieselben im Gegensatz zu den zentrenfreien Präparaten zu spontanen mehr oder weniger rhythmischen Bewegungen befähigt, und es wurde nun die Wirkung der elektrischen Reizung teils während solcher rhythmischen Bewegungen festgestellt, teils dann, wenn gelegentlich zwischen solche Bewegungen Pausen eingeschaltet waren. Das überraschende Ergebnis war nun, dass es nicht mehr gelang, durch wiederholte Reizung oder durch Dauerreiz einen Tetanus hervorzurufen, trotzdem der Reiz in genau der gleichen Weise appliziert wurde wie bei den zentrenfreien Präparaten. Vielmehr tritt auf dauernden oder tetanisierenden Reiz stets rhythmische Bewegung auf, bezw. es dauert die rhythmische Bewegung trotz des vorgenommenen Reizes fort. Für diese Erscheinungen seien die nachstehenden Figuren 2 und 3 als Belege gegeben.

Auch in der Wirkung einzelner Reize ergab sich ein charakteristischer Unterschied gegenüber dem zentrenfreien Präparat. Es zeigte sich, dass der Einzelreiz durchaus nicht zu allen Zeiten sich

als wirksam erwies, sondern immer nur dann, wenn das Präparat entweder erschlafft war oder nach einer Kontraktion erschlaffte. Dagegen war die Reizung während der Dauer einer Kontraktion (Crescente) und auf der Höhe derselben, in den weitaus meisten Fällen auch während des Beginns der Erschlaffung, unwirksam, das Objekt verhielt sich refraktär. Wir haben es also bei den Präpa-

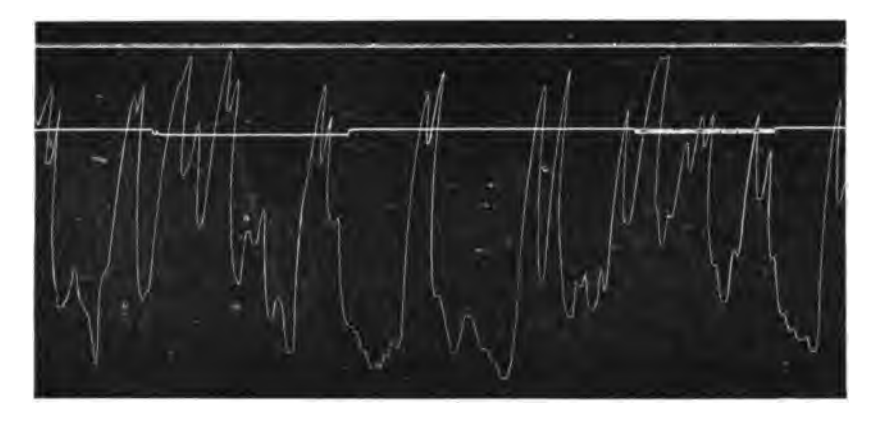


Fig. 2. Längsmuskelstreif. Spontanbewegungen. Dauerreiz und tetanisierender Reiz bewirkt keinen Tetanus, sondern Fortdauer der rhythmischen Bewegungen. Temp. 36°. Anode. (Vgl. auch unten Fig. 7, welche dasselbe zeigt.)

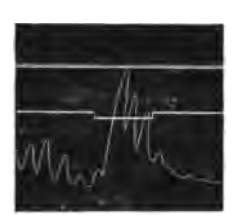


Fig. 3. Längsmuskelstreif. Spontanbewegungen. Dauerreiz bewirkt verstärkte rhythmische Bewegungen, keinen Tetanus. Temp. 38°.

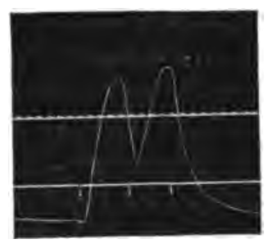


Fig. 4. Längsmuskelstreif. Der erste galvanische Reiz ruft eine Kontraktion hervor. Der zweite Reiz fällt in die Mitte der Decrescente und ruft ebenfalls eine Kontraktion hervor. Der dritte Reiz fällt noch in die refraktäre Periode und ist unwirksam. Temp. 22°. Anode.

raten mit Zentren, welche spontane rhythmische Bewegungen ausführen, mit einer wahren refraktären Periode zu tun, und diese refraktäre Periode ist der Hauptunterschied dieser Präparate gegenüber den zentrenfreien. Bei der Wichtigkeit der ge-

schilderten Erscheinung habe ich mich nicht damit begnügt, nur die elektrische Reizung anzuwenden, sondern bei besonders reizbaren Stücken abgezogener Längsmuskulatur, die schon auf Berührung mit einer Nadel sich kontrahierten, auch den mechanischen Reiz angewendet mit demselben Erfolg, dass nämlich die Reizung, solange das Präparat sich verkürzte, und auch im Beginn der Erschlaffung, unwirksam blieb, während im weiteren Verlauf der Erschlaffung jeder mechanische Reiz durch eine Kontraktion beantwortet wurde. Es gehört in der Tat der Nachweis der refraktären Periode an derartigen zentrenhaltigen Muskelstreifen des Darmes mit zu den demonstrierbarsten Versuchen, weil die Kontraktion einen verhältnismässig langsamen Ablauf hat. Fig. 4 gibt ein gutes Beispiel.

Es mag hier noch gleich angeführt werden, dass an den untersuchten Präparaten sich dagegen das „Alles-oder-nichts-Gesetz" in vielen Fällen nicht nachweisen liess. Oftmals lässt sich beobachten, dass auf künstlich gesetzten Reiz, wenn derselbe ausserhalb der refraktären Periode fällt, eine Kontraktion eintritt, welche wesentlich höher ist als die spontanen Bewegungen des Präparates (s. Fig. 3). In anderen Fällen aber lässt sich durch künstlichen Reiz eine vergrösserte Kontraktion nicht hervorrufen (s. u. Fig. 5). Es ist mir bisher nicht gelungen, in den Wechsel dieser Erscheinung Gesetzmässigkeit zu bringen, vielleicht hängt er mit dem mehr oder weniger guten Zustande der Zentren zusammen.

Es mag zunächst auffallend erscheinen, dass derartige Versuche über die refraktäre Periode nicht an intakten Darmschlingen, sondern immer nur an einzelnen Muskelstreifen angestellt wurden. Doch hat dieses seinen guten Grund in dem von Bayliss und Starling genau untersuchten peristaltischen Reflex, über den in der I. Mitteilung eingehend berichtet wurde. Wir haben es am intakten Darm eben mit der merkwürdigen Erscheinung zu tun, dass ein lokal gesetzter Reiz den Reizeffekt nicht am Orte der Reizung hervorruft, sondern entfernt davon, indem er in der einen Richtung eine Kontraktion, in der anderen eine Erschlaffung hervorruft. Wir müssen also die Erregung zwingen, an dem Reizorte zu bleiben und dort ihre Wirkung hervorzurufen, indem wir an Präparaten von beschränkter Ausdehnung arbeiten, in ähnlicher Weise wie schon v. Uexküll[1]) am Sipunculus durch Durchschneidung die Erregung

1) v. Uexküll, Zeitschr. f. Biol. Bd. 44 S. 269. 1903.

gezwungen hat, am Orte der Wahl eine Kontraktion hervorzurufen, während sie sonst immer in bestimmter Richtung abfloss („Tonustal"). Es lässt sich also die refraktäre Periode nur dann deutlich machen, wenn wir die Versuchsbedingungen vereinfachen. Jedoch wird weiter unten darauf hingewiesen werden, dass auch am intakten Organ von anderer Seite eine refraktäre Periode sichergestellt werden konnte.

Nachdem im vorhergehenden gezeigt worden ist, dass an zentrenhaltigen Präparaten der Darmmuskulatur sich eine refraktäre Periode nachweisen lässt, sollen jetzt einige speziellere Beobachtungen über dieselbe mitgeteilt werden. Zunächst über ihre Dauer. Die Dauer der refraktären Periode lässt sich auf zwei verschiedene Weisen bestimmen. Entweder dadurch, dass man bei spontan auftretenden oder durch Reizung erzeugten Kontraktionen während verschiedener Zeiten künstliche Reize setzt und den Moment bestimmt, in dem diese zuerst eine Wirkung hervorrufen, oder auch, indem man das Präparat rhythmischen Reizen mit verschiedenen Intervallen unterwirft und feststellt, bei welcher Frequenz gerade noch jeder Reiz von einer Kontraktion gefolgt ist, und andererseits, bei welcher (grösseren) Frequenz dieses gerade nicht mehr der Fall ist. Figur 5 gibt ein Beispiel für das erstere Verfahren. Man sieht, dass während des Verlaufes der dritten Spontanbewegung dreimal gereizt wurde. Das erste Mal während der Kontraktion; das zweite Mal im Beginn der Erschlaffung, ohne dass ein Reizeffekt auftrat. Erst der dritte Reiz in der Mitte der Erschlaffung ruft eine Kontraktion hervor. — Für das zweite Verfahren gibt Figur 6 einen guten Beleg. Zunächst sieht man die spontanen Kontraktionen des Präparates, dann wird alle 15 Sekunden gereizt mit dem Erfolg, dass jedem Reiz eine Kontraktion entspricht, darauf alle zehn Sekunden und alle fünf Sekunden; dagegen vermag die rhythmische Reizung mit Pausen von drei und vier Sekunden nicht jedesmal eine Kontraktion hervorzurufen. Es ist die Dauer der refraktären Periode in diesem Falle also fünf Sekunden. Man sieht ferner auf der Figur noch den Erfolg des Dauerreizes, der keinen Tetanus, sondern rhythmische Bewegung hervorruft.

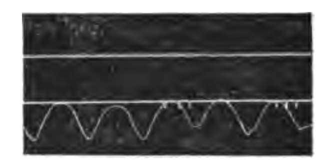


Fig. 5. Längsmuskelstreif. Spontanbewegungen. Galvanische Reizung. Temp. 21 °.

Bei Körpertemperatur, bei welcher die Dauer normaler spontaner

Pendelbewegungen, wie in der I. Mitteilung gezeigt wurde, fünf bis sechs Sekunden beträgt, liess sich die refraktäre Periode meist zu vier bis fünf Sekunden bestimmen. Sie ist etwas kürzer wie die Dauer einer Kontraktion, und es liess sich in verschiedenen Versuchen feststellen, dass für die angewendete Art der Reizung die refraktäre Periode fast immer bis in den absteigenden Ast der Kontraktionskurve sich erstreckte, und zwar endete sie in verschiedenen Versuchen meist in der ersten Hälfte der Erschlaffung; in einigen Versuchen liess sich schon kurz nach Überwindung des Gipfels eine Extrakontraktion hervorrufen; in den meisten Experimenten tritt dies erst nach dem ersten Drittel oder nach der Hälfte ein.

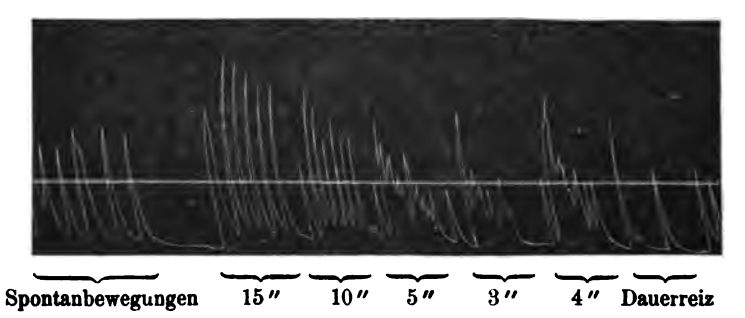


Fig. 6. Längsmuskelstreif. Bestimmung der refraktären Periode (5″) durch rhythmische Reizung von verschiedener Frequenz. Temp. 33°. (Auf 1/2 verkleinert.)

Sehr interessant war es nun zu verfolgen, wie sich mit der Temperatur die refraktäre Periode ändert. Bei allmählicher Abkühlung tritt eine stetige Verlangsamung der Pendelbewegungen ein (vergl. Mitteilung I), und es liess sich nun feststellen, dass damit zugleich eine Verlängerung der refraktären Periode einhergeht. Nachfolgende Tabelle veranschaulicht dieses Verhalten, und man sieht ohne weiteres, wie die refraktäre Periode im grossen und ganzen der Verlängerung der Kontraktionen folgt. Bei speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen wird sich gewiss ein noch grösserer Parallelismus der Zahlen erreichen lassen. Dementsprechend kann man feststellen, dass, wenn z. B. in einem Versuch bei 37° die refraktäre Periode gerade bis in die Mitte des absteigenden Kurvenschenkels gedauert hatte, sie dann auch z. B. bei 22° ungefähr an derselben Stelle des absteigenden Schenkels endet, so dass also Kontraktionsdauer und refraktäre Periode sich in gleicher Weise geändert haben müssen. Es ist dies Verhalten deshalb von Interesse, weil es darauf hindeutet,

dass die refraktäre Periode in gewisser Weise von dem Kontraktionszustand des Muskels abhängig ist; in ähnlicher Weise, wie v. Uexküll für die Zentren der Seeigel-, Schlangenstern- und Medusenmuskulatur gezeigt hat, dass sie nur erregbar sind, wenn sich die zugehörige Muskulatur in einem bestimmten Zustand der Dehnung befindet.

Tabelle I.

Abhängigkeit der Kontraktionsdauer und der refraktären Periode von der Temperatur.

Temperatur °	Kontraktionsdauer in Sek.	Dauer der refraktären Periode in Sek.
38	6	5
37	6	5
36	6	4
34	7	4
33	8	5
30	9	6
28	10	10
24	18	20
22	25	25
21	28	22

Aus dem geschilderten Verhalten der refraktären Periode lässt sich nun auch entnehmen, wie sich unsere Präparate, wenn sie sich spontan bewegen, gegen Dauerreiz oder frequente rhythmische Reize verhalten müssen. Aus obiger Figur 6 ersieht man ohne weiteres, dass sich die langsamen spontanen Bewegungen durch rhythmische Reizung leicht beschleunigen lassen, und zwar so stark, als es die refraktäre Periode erlaubt; dagegen ist in Fällen, bei denen die spontanen Bewegungen schon an sich so frequent sind, als es der

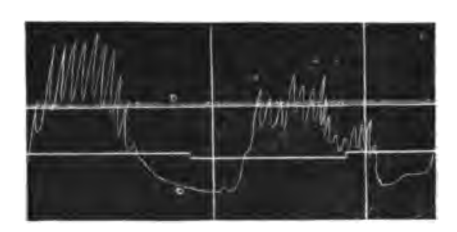


Fig. 7. Längsmuskelstreif. Durch Dauerreiz wird keine Beschleunigung des Rhythmus erzielt. Temp. 38°. (Reizschreibung verschoben. Die senkrechten Linien bezeichnen Anfang und Ende der Reizung.)

refraktären Periode entspricht (und das ist bei der Mehrzahl der Präparate der Fall, bei denen eine Schichtentrennung nicht statt-

gefunden hat), durch dauernde oder rhythmische Reizung eine Beschleunigung nicht zu erzielen, wie Figur 7 veranschaulicht.

In einem Falle liess sich das abnorme Verhalten beobachten, dass die refraktäre Periode nicht in der Decrescente, sondern auf dem Gipfel endete, und beifolgende Fig. 8 illustriert, wie sich hierbei ausnahmsweise der Erfolg frequenter Reizung äusserte. Es kam zu einer richtigen Plateaubildung, weil schon auf der Höhe der Kontraktion die Reizbarkeit des Präparates wieder vorhanden war. Aber man sieht auf den ersten Blick beim Vergleich der Fig. 8 und Fig. 1, dass es sich hier ebenfalls um ein Mitspielen der refraktären Periode und nicht etwa um einen Tetanus handelt, wie bei den centrenfreien Objekten.



Fig. 8. Längsmuskelstreif. Plateaubildung auf rhythmische Reizung. In diesem Falle endete die refraktäre Periode am Gipfel der Kontraktion. Temp. 30 °.

Am Eingang dieses Abschnittes wurde besonders darauf hingewiesen, dass die sämtlichen Versuche an Präparaten in gutem Zustand und mit ausgesprochenen Spontanbewegungen angestellt werden müssen. Da alle diese Präparate kurz nach ihrer Herstellung solche Spontanbewegungen vermissen lassen und sich erst von dem Eingriff erholen müssen, so hat man Gelegenheit, während dieser Zeit der Schädigung interessante Beobachtungen über den Erfolg der Reizung anzustellen. Fig. 9 veranschaulicht einen derartigen Versuch. Bei *a* ist das Präparat kurz nach der Operation nicht zu spontanen Bewegungen befähigt, und in Übereinstimmung damit verhält es sich wie ein zentrenfreies. Auf Einzelreiz erfolgt eine Kontraktion, auf Dauerreiz ein deutlich höherer, ganz charakteristischer Tetanus. Nach einiger Zeit (*b*) begann nun der Muskelstreif spontane Bewegungen, und nun hatte dieselbe Art der Reizung einen ganz anderen Erfolg. Auf Dauerreiz tritt jetzt kein Tetanus, sondern schönste rhythmische Bewegung auf. Es liess sich dann in der Tat feststellen, dass jetzt eine refraktäre Periode vorhanden war, welche bis zum ersten Drittel der Decrescente dauerte. Hier sind also während des Versuches, wie sich aus dem Auftreten der spontanen Bewegungen ergibt, die Zentren wieder in Tätigkeit getreten, und gleichzeitig liess sich auch die refraktäre Periode nachweisen. — Es ist mir auch einmal gelungen, gerade dieses Erholungsstadium selbst unter-

suchen zu können, und es hat sich dabei gezeigt, dass die refraktäre Periode sich schon etwas früher nachweisen liess, als die spontanen Bewegungen auftraten. Die refraktäre Periode ist eben die Vorbedingung derartiger rhythmischer Bewegungen.

Im Anschluss hieran mag erwähnt werden, dass ich in zahlreichen darauf gerichteten Versuchen mich niemals von der Anwesenheit einer kompensatorischen Ruhe nach künstlicher Erzeugung einer Extrakontraktion überzeugen konnte. Es ist dies allerdings nicht immer leicht zu beurteilen, da ja die Pendelbewegungen des Darmes

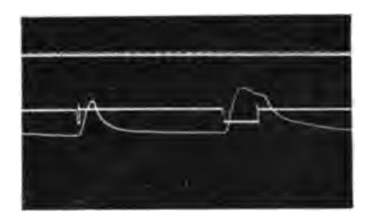


Fig. 9 *a*.

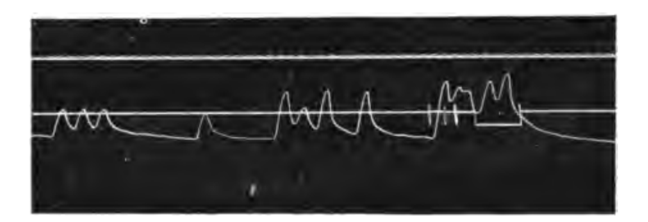


Fig. 9 *b*.

Fig. 9. Längsmuskelstreif. *a* Kurz nach der Präparation. Keine Spontanbewegung. Auf Einzelreiz Kontraktion, auf Dauerreiz Tetanus. — *b* Nach der Erholung. Spontanbewegungen. Zuerst drei Einzelreize, dann auf Dauerreiz rhythmische Bewegung. Temp. 29°. Anode.

nicht die mathematische Regelmässigkeit haben wie die Kontraktionen des Herzens; jedoch lässt sich die Unregelmässigkeit, wie in der I. Mitteilung gezeigt wurde, durch Abkühlung einschränken. Bei Temperaturen um 20° sind meist die Kontraktionen ziemlich regelmässig. Fig. 5 (siehe oben S. 533) gibt ein Beispiel eines solchen Versuchs bei 21°. Die erste Kontraktion dauert 31,3 Sekunden, die zweite 30,9 Sekunden. Bei der dritten wird nach 27,4 Sekunden eine Extrakontraktion hervorgerufen, aber auch diese dauert genau wieder 31,3 Sekunden, worauf dann die nächste einsetzt. Auch in

anderen Versuchen habe ich nie etwas gesehen, was für eine kompensatorische Ruhe spricht.

Die im vorstehenden geschilderten Beobachtungen, bei denen an ein und demselben Objekt je nach An- oder Abwesenheit von Zentren eine refraktäre Periode auftritt, haben in der Tat etwas Überraschendes. Trotzdem liegen in der Literatur bereits Angaben vor, welche mit diesem Verhalten übereinstimmen. Es wurde schon oben erwähnt, dass Schultz an der atropinisierten Muskulatur des Froschmagens, bei der also jedenfalls die Zentren ausgeschaltet waren, das gleiche Verhalten beobachtete, wie es hier von der zentrenfreien Muskulatur des Katzendarmes berichtet worden ist. Auf der anderen Seite hat Ducceschi[1]) am Antrum pyloricum des Hundemagens, den er am lebenden Tier und also mit intakten Zentren untersuchte, regelmässige spontane Bewegungen gesehen, bei denen er durch künstliche Reizung das Auftreten einer wahren refraktären Periode feststellen konnte. Ducceschi hat weiterhin gefunden, dass eine kompensatorische Ruhe fehlt, und es ist diese Beobachtung deshalb von besonderem Wert, weil der Pylorusteil des Hundes sehr viel regelmässigere Bewegungen ausführt als der Katzendarm, so dass sich an diesem Objekte Untersuchungen über kompensatorische Ruhe mit grösserer Sicherheit anstellen lassen. Von besonderem Interesse sind aber die Beobachtungen, welche neuerdings Row[2]) am Froschmagen anstellen konnte. Er untersuchte die elektrische Erregbarkeit unter verschiedenen Bedingungen und fand, dass sich sichere Resultate nur dann erzielen lassen, wenn das Präparat keine spontanen Bewegungen ausführte. Sowie solche spontanen Bewegungen auftraten, liess sich eine refraktäre Periode beobachten, welche die Erfolge der künstlichen Reizung störte.

Wir kommen nun zu dem merkwürdigsten Ergebnis der vorgenommenen Untersuchungen. Es ist nämlich zu berücksichtigen, dass die sämtlichen Resultate an den verschiedenen Präparaten, bei denen auf Dauerreiz entweder ein Tetanus oder Rhythmizität und refraktäre Periode auftreten, mit genau demselben Reiz erzielt worden sind, der in allen Fällen auf die gleiche Weise appliziert wurde. Bei den zentrenfreien Präparaten, die aus einem Streifen Ringmuskulatur bestanden, wird durch den elektrischen Reiz entweder

1) Ducceschi, Arch. ital. de biol. vol. 27 p. 61. 1897.
2) Row, Journ. of physiol. vol. 30 p. 461. 1904.

die Muskulatur selber oder das in ihr gelegene Nervennetz erregt und dadurch eine ausserordentlich sichere und prompte Reizwirkung hervorgerufen. Da nun zu den Versuchen an zentrenhaltigen Präparaten genau dieselbe Art der Reizung angewendet worden ist, so muss man annehmen, dass auch in diesem Falle der glatte Muskel oder dessen motorischer Nerv erregt wird. Wir haben es also hier mit dem überraschenden, wichtigen Phänomen zu tun, dass allein dadurch, dass die Zentren in Tätigkeit treten, jetzt auch die Erregbarkeit des Muskels oder der motorischen Nerven sich fundamental ändert. Es ist eben bei funktionierenden Zentren in diesem Falle nicht mehr möglich, den glatten Muskel direkt oder vom Nerven aus zu tetanisieren, was bei Ausschaltung der Zentren stets leicht und sicher gelingt. Am überzeugendsten wird diese Erscheinung illustriert in dem oben geschilderten Versuch, den Fig. 9 verdeutlicht. Hier handelt es sich um ein und dasselbe Präparat. Die Anlage der Elektrode und der Reizmodus sind während des ganzen Versuches die gleichen, und trotzdem lässt sich die Muskulatur zu Beginn des Versuches, wo spontane Bewegungen fehlen, mit Leichtigkeit tetanisieren, während, nachdem das Präparat sich erholt hat und wir aus dem Auftreten von spontanen Bewegungen das Wiederfunktionieren der Zentren erkennen, es auch demselben Reiz nicht mehr gelingt, einen Tetanus hervorzurufen.

Es liegen also am Darm die Verhältnisse anders wie z. B. bei den Bohrbewegungen des Sipunculus (v. Uexküll), wo das Hirnganglion eine refraktäre Periode zeigt, aber der zugehörige Retraktormuskel während dieser Periode erregbar bleibt. In unserem Falle wird dagegen durch das Auftreten der refraktären Periode, welche, wie gezeigt wurde, an die Zentren gebunden ist, auch das direkte Tetanisieren des Muskels bezw. des motorischen Nervennetzes unmöglich gemacht.

Durch diese Beobachtung fällt zugleich ein überraschendes Licht auf die Physiologie der refraktären Periode am Herzen. Bekanntlich hat man daraus, dass es nur unter abnormen Bedingungen gelingt, einen Herztetanus hervorzurufen, und dass man auch bei Anwendung direkter Muskelreize (Langendorff[1]) das Herz nicht tetanisieren kann, geschlossen, dass die refraktäre Periode des Herzens eine Eigenschaft des Herzmuskels sei. Nach den hier vor-

1) Langendorff, Ergebn. d. Physiol. Bd. 1 (2) S. 284. 1904.

liegenden Beobachtungen am Darm ist nun ein solcher Schluss nicht mehr gerechtfertigt: denn dieselben erweisen, dass durch das Funktionieren der Zentren die Muskeln selbst refraktär werden können. Am Darm liegen die Verhältnisse dadurch besonders günstig, dass Muskeln und Zentren örtlich getrennt, aber funktionell so eng miteinander verbunden sind. In welcher Weise wir uns diesen innigen funktionellen Zusammenhang vorzustellen haben, dürfte vorläufig schwer zu sagen sein, doch mag darauf hingewiesen werden, dass auch umgekehrt die Zentren wieder funktionell von dem Zustand des Muskels abhängig sind, da, wie oben angedeutet wurde, die Dauer der refraktären Periode von dem Grade der Muskelerschlaffung bedingt zu sein scheint.

Als Resultat der vorliegenden Arbeit ist demnach zusammenzufassen, dass die Zentren im Auerbach'schen Plexus nicht nur den Ausgangspunkt für die automatischen Erregungen bei der spontanen Darmbewegung bilden, sondern dass sie auch den Rhythmus in massgebender Weise beherrschen. Während nämlich die glatte Muskulatur an sich einschliesslich des in ihr gelegenen Nervennetzes sich verhält, wie auch von anderen Autoren das Verhalten von glatter Muskulatur im allgemeinen festgestellt wurde (keine spontanen Bewegungen, keine Rhythmizität, dagegen Tetanisierbarkeit), ändert sich dies Verhalten, sowie sie mit den Zentren im Auerbach'schen Plexus in Verbindung bleibt; dann treten rhythmische Bewegungen auf, dann lässt sich eine refraktäre Periode nachweisen, dann sieht man auf Dauerreiz periodische Bewegungen, dann ist die Fähigkeit, tetanisiert zu werden, erloschen, und zwar verliert durch das Dazutreten der Zentren auch der Muskel selber die Eigenschaft, sei es direkt oder vom Nerven aus, tetanisiert zu werden.

Nach den geschilderten Versuchen wird man also die Entstehung der spontanen Bewegungen, der Rhythmizität und der refraktären Periode in die Zentren verlegen müssen.

(Aus dem tierphysiol. Institut der kgl. landwirtsch. Hochschule zu Berlin
[Professor N. Zuntz].)

Über die „Ferricyanid-Methode" zur Bestimmung des Sauerstoffs im Blut ohne Blutgaspumpe.

Von

Dr. rer. nat. et med. **Franz Müller,**
Privatdozent an der Universität Berlin.

(Mit 5 Textfiguren.)

Vor einigen Jahren machten ziemlich gleichzeitig Haldane[1]) und Hüfner mit v. Zeynek[2]) die Beobachtung, dass bei der Umwandlung von Oxyhämoglobin oder Kohlenoxydhämoglobin in Methämoglobin durch Ferricyankalium Sauerstoff resp. Kohlenoxyd gasförmig in Freiheit gesetzt wird. Haldane verwertete diese Beobachtung für eine Bestimmung der maximalen Sauerstoffkapazität des Blutes, da er fand, dass die gesamte im Blut enthaltene Sauerstoff- oder Kohlenoxydmenge (unter Abrechnung des physikalisch absorbierten Anteils) quantitativ in Freiheit gesetzt wird. Hüfner und v. Zeynek hingegen erhielten im besten Falle ein Minus von 12 % Sauerstoff gegenüber den mit der Blutgaspumpe erhaltenen Werten, bei Kohlenoxyd aber die zu erwartende Menge, wobei die Konzentration der Hämoglobinlösung spektrophotometrisch bestimmt wurde.

Haldane's Apparat, der nach Art des Knop'chen Azotometers konstruiert ist (Fig. 1), besteht aus einer etwa 120 ccm fassenden Flasche, in der sich ein kleines Gläschen befindet. Sie ist mit einer Bürette mit Niveaurohr verbunden. Als Thermobarometer dient ein Reagensglas, das zu einem kapillaren Wassermanometer leitet und ebenso wie das Fläschchen in einer Wasserwanne steht. 20 ccm mit Luft gut durchgeschüttelten Oxalat- oder defibrinierten Blutes werden nach Abmessung mittels Pipette durch Ammoniak lackfarben gemacht. In dem

1) Journ. of Physiol. vol. 22 p. 298. 1898 und vol. 25 p. 295. 1900.
2) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1899 S. 460 und 491.

Gläschen befindet sich Ferricyankaliumlösung, die nach Verschliessen des Apparates durch Umlegen der Flasche mit der Blutlösung gemischt wird. Die dabei entwickelte Gasmenge wird an der Gradeinteilung der Bürette abgelesen, nachdem der Stand des Manometers durch Eingiessen von warmem oder kaltem Wasser in die Wanne auf die ursprüngliche Höhe gebracht ist. Die so erhaltenen Resultate zeigten bei Parallelbestimmungen im gleichen Blut geradezu ideale Übereinstimmung der maximal gebundenen Sauerstoffmengen.

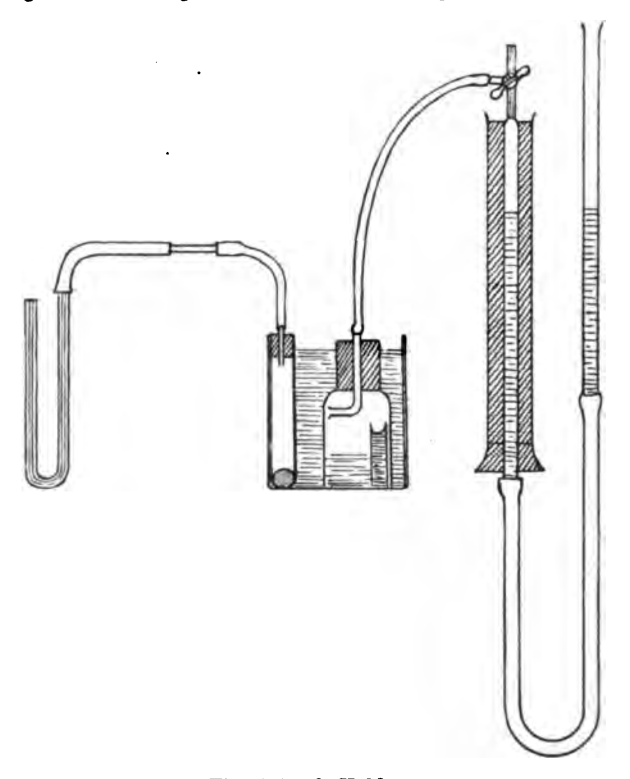


Fig. 1 (nach Haldane).

Es ist leicht ersichtlich, wie grosse Vorteile eine derartige Methode bei der Erledigung vieler Fragen aus der Physiologie und Pathologie bieten musste, zumal wenn man sie in der Weise veränderte, dass nicht nur ungerinnbar gemachtes und mit Luft maximal gesättigtes Blut zur Anwendung gelangte, sondern auch frisches, direkt der Ader entnommenes oder solches von jeder beliebigen Sauerstoffsättigung.

Nachdem Vorversuche ergeben hatten, dass bei genauer Befolgung der Haldane'schen Vorschriften mit dem gleichen Blut sehr genau stimmende Parallelbestimmungen ausführbar sind, und

dass ferner das entwickelte Gas kohlensäurefrei und reiner Sauerstoff ist, ging ich daran, den Apparat im genannten Sinne zu verändern.

Ich hatte mich dabei der Hilfe und des wertvollen Rates von Herrn Professor Zuntz zu erfreuen, dem ich dafür auch hier meinen aufrichtigen Dank sagen möchte. Ihm verdanke ich ferner die Einführung in die gasanalytische Methodik. Ebenso danke ich Herrn Professor A. Loewy herzlichst für die mir gewidmete Hilfe.

I. Beschreibung des Apparates.[1]

Der seit nunmehr zwei Jahren von mir benutzte Apparat besteht aus folgenden Teilen (siehe Fig. 2 und 3): 1. dem Schüttelgefäss I von etwa 200 ccm Inhalt. In ihm ist ein etwa 6 ccm fassendes Gläschen (*a*) mit Siegellack eingekittet. Es dient zur Aufnahme der Ferricyankaliumlösung und ist etwa $1^1/_2$ cm niedriger als das Schüttelgefäss; 2. einem gleich grossen Gefäss *II* von etwa gleicher Form, das als Thermobarometergefäss dient. *I* und *II* stehen durch einen Kapillarschlauch (*9*), bezw. eine Kapillarglasrohrleitung, die eine durch einen Glashahn (*8*) verschlossene Seitenöffnung hat, mit zwei ganz gleichen Büretten (*B* und *TB*) in Verbindung. Dieselben sind etwa 40 cm lang und $^1/_2$ cm weit und besitzen in ihrem Mittelteil eine von 0—10 ccm gehende, in Zwanzigstel ausgeführte Teilung. Das zweite Ende der beiden Büretten führt zu einer gemeinschaftlichen Rohrleitung (*III*), die mittelst Schlauchleitung in ein zweischenkliges Niveaurohr (*IV*) ausmündet. Das Schüttelgefäss (*I*) wird abgeschlossen durch einen etwa 2 cm dicken, dreifach durchbohrten Gummistopfen. In seiner ersten Öffnung befindet sich ein sich nach unten etwas erweiterndes Glasstück, das die erwähnte kapillare Schlauchverbindung (*9*) zur Bürette *B* vermittelt. Die zweite Öffnung trägt den Apparat zur Aufnahme und Abmessung des Blutes. Er besteht aus einem Aufsatz von zwei, je 20 ccm fassenden Kugeln mit zwei Hähnen. Die untere Kugel (*2*) wird von dem den Gummistopfen durchbohrenden, etwa 5 mm weiten Rohr durch einen Schwanzhahn (*1*) und von der oberen Kugel (*4*) durch einen Dreiweghahn (*3*) getrennt. Der

[1]) Der Apparat ist in der Werkstätte von C. Richter-Berlin, Johannisstrasse 13, angefertigt und von dort zu beziehen.

Schwanzhahn gestattet durch die Schwanzbohrung hindurch das Einfüllen von Blut und durch die Vertikalbohrung das Durchtreten von Flüssigkeit aus der Kugel *2* in das Schüttelgefäss. Der Dreiweghahn vermittelt die Kommunikation erstens von Kugel *2* in ein etwa 40 cm langes Kapillarrohr (*7*) von 1 mm lichter Weite, das mit einer Millimeterteilung versehen ist, zweitens von Kugel *2* zu Kugel *4* und drittens von dieser Kugel zu dem Kapillarrohr *7*. Die Kugel *4* mündet in eine Schlauchspitze aus. Diese führt zu einer kurzen Rohrleitung (*6*) von 5 mm lichter Weite, die im Bogen in das Schüttelgefäss durch die dritte Bohrung des Gummistopfens einmündet. An der höchsten Stelle hat sie eine Abzweigung (*5*), die durch einen Quetschhahn oder einen Glasstab verschlossen wird. Der ganze Apparat mit Ausnahme des Niveaurohres (*IV*) steht so weit in einem mit Wasser gefüllten, etwa zehn Liter fassenden Glaskasten, dass nur die Spitze des Kapillarrohres *7* aus dem Wasser herausragt. Die Büretten sind an einer Metallbrücke *V* befestigt, die in die Wanne eingehängt wird. Um das Schüttelgefäss aus dem Wasser herausheben und bequem handhaben zu können, hängt es vermittelst einer Klammer *VI* an einem Metallstabe *VII*, der durch Doppelmuffe *XI* an einen ausserhalb des Kastens stehenden Träger *VIII* angehängt wird. Schliesslich befindet sich in dem Wasserkasten noch

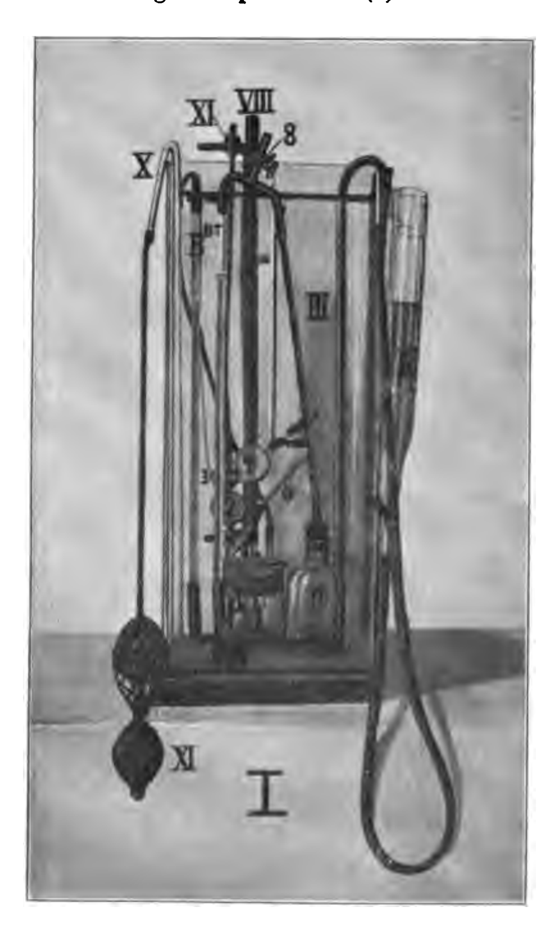


Fig. 2.

ein Thermometer und ein bis zum Boden führendes Glasrohr *X*, das mit einem Doppelgebläse *IX* in Verbindung steht.

II. Vorbereitungen.

1. Die beiden Büretten *B* und *TB* und Kugel *2* werden mit Quecksilber kalibriert, und zwar diese ausschliesslich der Bohrung von

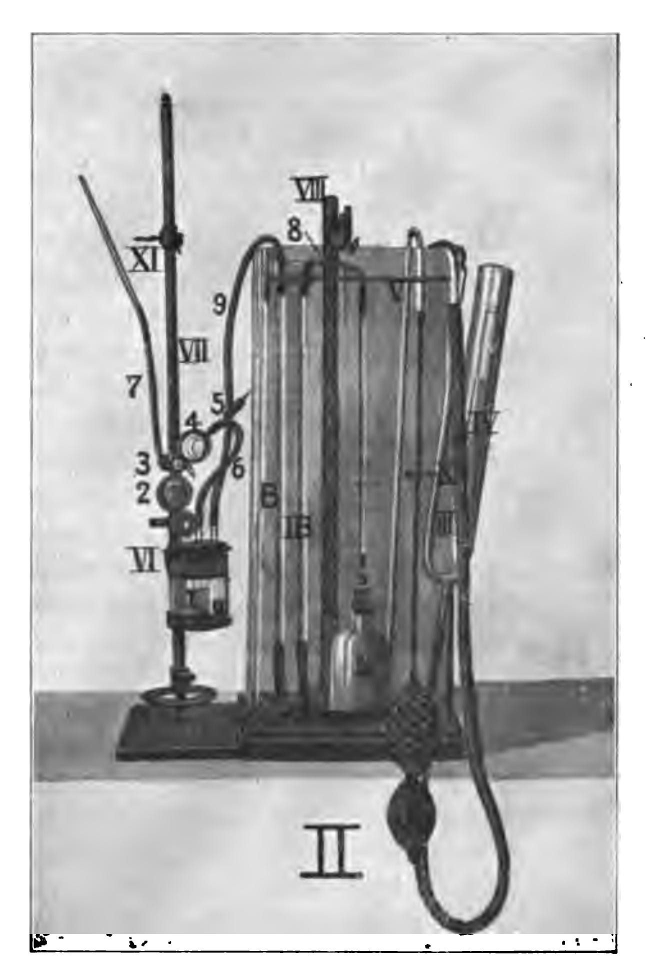


Fig. 3.

Hahn *1*, aber einschliesslich der Bohrung von Hahn *3*. Dadurch sind die Kaliberfehler der beiden Röhren und die angewendete Blutmenge für mittlere Temperatur bekannt. 2. Durch Auskalibrierung mit Wasser

wird das Verhältnis der Luftvolumina in Gefäss *I* und *II* festgestellt, um die Ausdehnung beider Luftvolumina vergleichen zu können. 3. Nach Zusammenstellung der einzelnen Teile des Apparates werden die zwei Büretten nebst der Leitung *III* und dem Niveaurohr *IV* mit schwachsaurem, durch einen Indikator leicht gefärbten Wasser gefüllt. 4. Bei offenem Hahn (*8*) wird durch Heben des Niveaurohres das Wasserniveau in *TB* auf etwa 1,0—2,0 eingestellt, darauf Hahn *8* geschlossen. 5. An dem Kugelaufsatz sind die Schwanzbohrung des Hahns *1*, Kugel *2*, Hahn *3* und Kapillare *7* gereinigt, getrocknet und die Hähne so gestellt, dass die genannten Teile miteinander kommunizieren. Kugel *4* wird mit 20 ccm einer sehr verdünnten Ammoniaklösung (1 ccm konzentrierten Ammoniaks auf 500 ccm destillierten Wassers) vermittelst Kapillarpipette gefüllt und mit der Seitenleitung *6* verbunden. In das Schüttelgefäss *I* werden 10 ccm derselben Ammoniaklösung, in das Gläschen *a* 4 ccm einer gesättigten Ferricyankaliumlösung getan und nunmehr der Gummistopfen fest eingesetzt. Darauf wird durch Heben des Niveaurohres das Wasserniveau in *B* auf etwa 1,0 eingestellt und durch Schliessen der Öffnung (*5*) das ganze System luftdicht abgeschlossen. Der Schwanzhahn *1* wird durch ein Stückchen Gummischlauch mit Glasstopfen verschlossen und der ganze Apparat samt Aufsatz in das Wasser versenkt.

III. Gang der Sauerstoffbestimmung.

1. Der Stand des Niveaus in den beiden Büretten wird unter sorgfältiger Mischung des Wassers in der Wanne vermittelst Doppelgebläses etwa alle zehn Minuten abgelesen. Wenn die Wassertemperatur von der des Zimmers nicht sehr verschieden ist, so ist nach etwa einer halben Stunde Temperaturausgleich erreicht, und die Gasvolumina ändern sich nur noch gleichsinnig. Man notiert in diesem Moment die Wassertemperatur und den Barometerstand. 2. Zur Einfüllung des Blutes wird das ganze Gefäss aus dem Wasser herausgehoben, der Stopfen des Schwanzhahns geöffnet und das Blut durch die Schwanzbohrung (siehe Fig. 3) eingefüllt. Verwendet man luftgesättigtes Blut, so kann dies vermittelst einer Spritze oder durch Ansaugen von der Kapillare *7* aus geschehen. Nach der Füllung wird Hahn *1* auf Mittelstellung gedreht, die Schwanzhahnbohrung aussen verschlossen und der Apparat wieder auf wenige Minuten in das Wasser

versenkt, um das Blut die Wassertemperatur annehmen zu lassen. Man kann, wenn erhebliche Differenzen vorhanden sind, die Volumänderung am Stand der Kapillare *7* beobachten. 3. Darauf wird der Apparat wieder herausgehoben, durch Drehung des Hahn *3* Kommunikation zwischen den beiden Kugeln *2* und *4* hergestellt und sodann durch Vertikalstellung des Hahn 1 Kommunikation zwischen Kugel *2* und dem Schüttelgefäss *I*. Es läuft nunmehr das Blut in dieses hinein und wird durch die aus der oberen Kugel nachfliessende Ammoniaklösung zum grössten Teil ausgespült. Durch vorsichtiges Schütteln während einiger Sekunden wird das Blut vollkommen lackfarben und durchscheinend gemacht. Darauf ist besonders zu achten! Haldane machte schon darauf aufmerksam, dass nur der aus den Erythrozyten in Lösung gegangene Blutfarbstoff mit Ferricyankalium in Reaktion tritt; auch ich kann dies bestätigen. In einem Fall, in dem die Ammoniaklösung nach langem Stehen zu schwach geworden war, erhielt ich durchaus fehlerhafte Resultate. Ebenso ist selbstverständlich eine vorzeitige Mischung mit der Ferricyankaliumlösung zu vermeiden. 4. Durch Senken des Metallstabs *VII* wird das Schüttelgefäss *I* in Horizontalstellung umgelegt und Blut- und Ferricyankaliumlösung gemischt. Man lässt dann die Mischung in Kugel *2* zurückfliessen, um die in ihr befindlichen Blutreste auch in Methämoglobin überzuführen, und schüttelt mehrere Minuten möglichst intensiv. Dabei ist zu beachten, dass während der nunmehr eintretenden Gasentwicklung keine Flüssigkeitstropfen in die Kapillarleitung *9* nach der Bürette *B* hin mitgerissen werden, da dadurch der Versuch natürlich unbrauchbar wird. Um dies zu verhindern, hänge man das Niveaurohr während des Schüttelns möglichst tief, so dass man die an der Mündung der Leitung *9* hängenden Flüssigkeitstropfen jederzeit leicht durch Heben des Niveaurohres entfernen kann. Nach dem Schütteln wird der Apparat in Wasser versenkt und unter Durchmischung des Wassers einige Minuten bis zur Ablesung gewartet. 5. Nach der ersten Ablesung wird, während der Apparat sich weiter im Wasser befindet, wiederum geschüttelt, u. s. f. vor jeder nun folgenden. Es ist aber ratsam, die Ablesung nicht sofort auf das Schütteln folgen zu lassen, sondern etwa zwei bis drei Minuten zu warten, da die während des Schüttelns sich bemerkbar machende, allerdings geringe, wohl durch Reibung beim Schütteln bedingte Gasausdehnung dann ausgeglichen ist. Vorausgesetzt, dass der Apparat in allen Teilen luftdicht schliesst, so ist

nach spätestens 1½ Stunden die Reaktion beendet und keine Zunahme des Gasvolumens mehr zu beobachten, die nicht etwa durch Änderung der Temperaturverhältnisse bedingt ist.

Der Versuch dauert länger als mit Haldane's ursprünglichem Apparat. Es ist dies verständlich, da wir ein grösseres Luftvolumen haben. Dem stehen aber die grossen Vorteile der umfangreicheren Anwendbarkeit und bequemeren Arbeitens gegenüber.

Interessant ist, dass die Sauerstoffentwicklung aus lackfarben gemachtem Blut nach Zumischung der Ferricyankaliumlösung nie sofort einsetzt, sondern immer erst nach 30—60 Sekunden, selbst bei intensivstem Schütteln, wogegen eine Lösung von Oxyhämoglobinkristallen den Sauerstoff momentan abgibt. Ein neuer Hinweis darauf, dass der Blutfarbstoff im Blut, selbst im lackfarbenen, nicht absolut gleichwertig ist mit einer Lösung von Hämoglobinkristallen!

IV. Resultate an defibriniertem Blut.

Von den so angestellten Parallelbestimmungen sollen folgende Beispiele gegeben werden:

Tabelle I.

Mit Luft gesättigtes defibriniertes Blut: Sauerstoffbestimmung.

Datum des Versuchs	Blutart	O-Gehalt in % des Blutvolumens red. 0°. 760 mm
4. Juli 1902	Pferdeblut	12,99
4. Juli 1902	Pferdeblut	13,00
7. Juli 1902	Pferdeblut	14,00
7. Juli 1902	Pferdeblut	14,14
7. Juli 1902	Pferdeblut	14,22
5. Sept. 1902	Hundeblut, verd.	5,14
5. Sept. 1902	Hundeblut, verd.	5,18
8. Sept. 1902	Hundeblut	11,24
8. Sept. 1902	Hundeblut	11,71
8. Sept. 1902	Hundeblut	11,80
11. März 1903	Hundeblut	24,50
11. März 1903	Hundeblut	24,00
13. März 1903	Dass. Hundeblut	24,46

Man ersieht aus diesen Zahlen, dass die Methode jedenfalls gut stimmende Parallelwerte gibt. Dabei ist aber vorausgesetzt, dass, wie Haldane schon bemerkt hat, nur frisches Blut angewendet werden darf. Bei der letzten der mitgeteilten Bestimmungen hatte

sich allerdings einmal das Blut zwei Tage ausserhalb des Körpers befunden, ohne dass eine Änderung in der maximalen O_2-Aufnahme nach Luftschüttelung zu konstatieren war. Es ist dieses Resultat aber fast als eine Ausnahme zu bezeichnen; denn meistens setzt, wie bekannt, sehr bald nach der Entnahme aus dem Körper Bakterienentwicklung ein, die zur Bildung reduzierender Substanzen führt, welche innerhalb der kurzen Zeit vom Ende des Schüttelns bis zur Einwirkung von Ferricyankalium eine unberechenbare Sauerstoffmenge absorbieren können, ohne dass etwa das Blut schon durch den Geruch oder sonstwie nachweisbare Fäulnisstoffe entwickelte. So ergaben z. B. drei unmittelbar hintereinander gemachte Bestimmungen von einem sieben Tage alten Blut, das am Tage zuvor noch die vorstehend angegebenen exakt stimmenden Werte von 13,00 und 12,99 % geliefert hatte, 1. 10,245 %, 2. 9,43 %, 3. 8,55 %, obwohl das Blut jedesmal vor Einfüllung in den Apparat von neuem mit Luft durchgeschüttelt war. Haldane macht darauf aufmerksam, dass sich bei der Ferricyankalium-Entgasung das Vorhandensein von Bakterien dadurch zeigt, dass nach maximaler Sauerstoffentwicklung eine Gasabnahme eintritt. Übereinstimmend mit ihm möchte auch ich verlangen, dass das Niveau in der Bürette *B*, abgesehen von durch Temperaturschwankungen bedingten Änderungen, mindestens zehn Minuten konstant bleiben muss, bevor man den Versuch als beendet betrachten darf. Sinkt es irgendwie erheblich, ohne dass die Temperatur sinkt, so war das Blut verunreinigt, und der Versuch ist zu verwerfen. Man wird also, wie das ja auch bei den Bestimmungen mit der Blutgaspumpe die Regel ist, stets nur möglichst frisches Blut benutzen resp. dasselbe bis zum nächsten Tag auf Eis aufbewahren (Näheres siehe später noch einmal).

Kohlenoxydbestimmung.

Wie erwähnt, kann die Reaktion mit Ferricyankalium auch auf kohlenoxydhaltiges Blut Anwendung finden: die Gesamtkohlenoxydmenge soll dabei nach Haldane in Freiheit gesetzt werden. Ausser später noch anzuführenden Beispielen sei hier ein Doppelversuch angeführt, welcher die Richtigkeit dieser Behauptungen vollkommen bestätigt:

Frisches Hundeblut, am Tag zuvor entnommen.

	Entwickelte Gasmenge in % des Blutvolumens, red. 0° 760 mm ohne Berücksichtigung der physikalischen Absorption
Probe I: Luftsättigung . . .	21,58 % O_2
Probe II: Sättigung mit reinem Kohlenoxyd, durch Umgiessen u. Umschütteln vom physikalisch absorbierten Kohlenoxyd zum grössten Teil befreit	21,68 % CO

Die Reaktion mit Kohlenoxyd geht viel langsamer vor sich als mit Sauerstoff. Es ist deshalb nicht leicht das Ende der Gasentwicklung mit derselben Sicherheit wie bei diesem festzustellen. Wenn man daher mit Rücksicht auf die immer zu befürchtende O_2-Zehrung wünscht, die Ferricyankalium-Reaktion an mit Kohlenoxyd gesättigtem Blut durchzuführen, wo diese Zehrung natürlich nur an dem beim Schütteln nachträglich aufgenommenen Luftsauerstoff bemerklich wird und daher also viel geringer ist, so muss man diesen Übelstand mit in den Kauf nehmen.

Sauerstoffbestimmung in unvollkommen gesättigtem, defibriniertem Blut.

Bei Verwendung von Blut, das mit irgendeinem sauerstoffarmen Gasgemisch in Spannungsausgleich gesetzt worden ist, bediente ich mich der von A. Loewy und N. Zuntz[1]) kürzlich angegebenen Methodik. Das Blut wurde, genau wie es dort für die Einfüllung in die Blutgaspumpe angegeben, hier in die Blutkugel vermittelst der Schwanzhahnbohrung eingefüllt (Fig. 4). Dabei könnte man befürchten, dass etwa mit Stickstoff geschütteltes, also nur zu etwa 50 % oder weniger mit Sauerstoff gesättigtes Blut während des Einfüllens infolge Berührung der Blutoberfläche mit der Luft aus ihr Sauerstoff aufnimmt. Wie aber Untersuchungen von Geppert ergeben haben, ist diese Befürchtung unnötig. Der Gasaustausch tritt nicht so schnell ein (die Einfüllung dauert höchstens eine Minute),

1) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1904 S. 170.

und ausserdem wurde noch der Vorsicht halber die oberste Schicht durch die Kapillare 7 hindurch herausgetrieben.

War die Sättigung des Blutes bei Körpertemperatur erfolgt und dementsprechend körperwarmes Blut eingefüllt, so musste eine Korrektur des Kaliberwertes der Blutkugel 2 stattfinden, da der Kaliberwert nicht für Körpertemperatur, sondern für mittlere Temperatur (etwa 15°) gilt. Diese Korrektur wurde auf zwei Arten festgestellt:

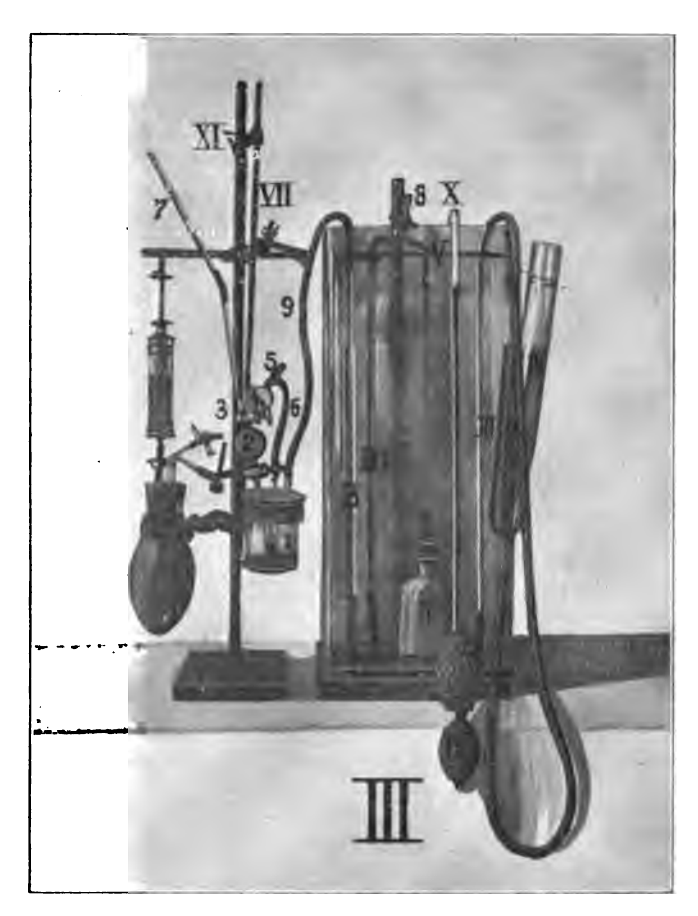


Fig. 4.

1. Die Kapillare 7 ist, wie oben erwähnt, mit einer Millimeterteilung versehen. Der Wert pro Zentimeter ergab, mit Quecksilber auskalibriert, 0,0093 ccm. Es wurde nun der Kugelaufsatz des Apparates mit 38° warmem Blut bis in die Kapillare hinein gefüllt und in 38° warmes Wasser gesetzt, darauf die Kontraktion des Blutes an der Änderung des Standes in der Kapillare bei sinkender Wassertemperatur abgelesen und unter Zugrundelegung der

Kalibrierung daraus eine Kurve konstruiert. Die beim Sinken von 38° auf 15° konstatierte Kontraktion betrug 0,135 ccm.

2. Zur Kontrolle, dass diese Kontraktion auch bei den Versuchsbedingungen der Sauerstoffanalyse gültig ist, wurde der Apparat, wie üblich, mit 30 ccm Ammoniaklösung, aber nicht mit Ferricyankalium beschickt. Bei leerer Kugel *2* und einer Wassertemperatur von ca. 15° wurde weiter das Wasserniveau in Bürette *B* wie üblich eingestellt und abgelesen, sodann das Schüttelgefäss nebst Aufsatz nach Abklemmung des Schlauches *9* in Wasser von 38° versenkt, darin zehn Minuten belassen und 38° warmes defibriniertes Blut in Kugel *2* eingefüllt. Es zeigte sich bald am Stand der Kapillare, dass das Blutvolumen konstant blieb. Darauf wurde das Blut in das Schüttelgefäss *1* eingelassen, lackfarben gemacht, dann das Gefäss in kaltes Wasser gesteckt und die Verbindung mit der Bürette *B* wiederhergestellt. Es ergab sich bei einem Kaliber der Kugel von 21,221 ccm eine Kontraktion von 0,14 ccm, also fast genau so viel wie bei der exakten Kalibrierung. Mit Hilfe der zuvor erwähnten Kurve ist es nun leicht möglich, für jede beliebige Bluttemperatur die Kontraktion des Blutvolums bezw. die Kaliberkorrektur zu bestimmen. Dabei kann für 38° warmes Blut, wenn die Einfüllung 1—1½ Minuten dauert, auf Grund von daraufhin angestellten Versuchen angenommen werden, dass das Blut nach vollkommener Füllung der Kugel bei einer Aussentemperatur von 12—20° eine Temperatur von 25,5 bis 27° hat. Um einen Begriff von dem durch diese Korrektur etwa bedingten Fehler zu geben, ist im Anhang eine vollkommen durchgeführte Berechnung eines derartigen Versuchs gegeben.

Vergleich zwischen Blutgaspumpe und Apparat.

Nachdem die vorstehenden Analysen ergeben hatten, dass die Ferricyankalium-Reaktion beim gleichen Blut nach Luftschüttelung die gleichen Sauerstoffmengen in Freiheit setzt, musste es als wichtigste Aufgabe erscheinen, nachzuweisen, dass die entwickelte Sauerstoffmenge auch tatsächlich der vom Blut locker gebundenen gleichkommt. Während nämlich die nachstehenden Analysen von Haldane in diesem Sinne sprechen, haben Hüfner und v. Zeynek, wie erwähnt, im besten Fall nur ungefähr 88 % der berechneten Menge gefunden, die auf Grund der spektrophotometrischen Konzentrationsbestimmung in der Oxyhämoglobinlösung enthalten sein sollte.

Während Haldane die Resultate der Gaspumpe als massgebend zugrunde legt, vergleichen Hüfner und v. Zeynek die pro Gramm Hämoglobin durch Ferricyankalium entwickelte Menge Sauerstoff mit einer theoretisch als wahrscheinlich berechneten Zahl. (Näheres s. später.)

Haldane fand (Journ. of Physiol. vol. 25 p. 295. 1900) unter der Annahme, dass der Absorptionscoëfficient des Sauerstoffs für Blut um 1/6 kleiner ist als für Wasser, und dementsprechendem Abzug der physikalisch absorbierten Menge von dem bei Entgasung in der Pumpe erzielten Wert:

	Mit seinem Apparat Sauerstoff in % des Blutvolumens	Mit der Pumpe Sauerstoff in % des Blutvolumens
I.	24,43 24,35	24,38
II.	20,47 20,57	20,36
III.	22,20 22,33	22,40

Wenn nun auch gegen die Exaktheit der Haldane'schen Gaspumpenversuche durchaus kein Einwand zu erheben ist, so genügten doch diese Daten noch nicht, um einer allgemein zu empfehlenden Methode als Grundlage zu dienen. Haldane selbst hat sich in seiner ersten diesbezüglichen Publikation hinsichtlich der Anwendbarkeit der Ferricyanidmethode (Journ. of Physiol. vol. 22, 1898) sehr vorsichtig ausgedrückt: „With a first rate pump and accurate methods of gasanalysis more even results can be obtained, but for many purposes the present method will probably be preferred.“ In der späteren Arbeit, 1900, sagt er, dass die Ferricyanidmethode „exakte Resultate“ liefert. Sie wird dementsprechend auch in England vielfach angewendet, in letzter Zeit sogar mit 1 ccm Blut, so dass das Resultat mit 100 multipliziert, die Prozentzahl ergibt.

Meiner Ansicht nach mussten noch zahlreichere Parallelversuche angestellt und etwaige Fehler der Methode klargestellt werden, wenn man ihr eine weite Verbreitung schaffen wollte.

Bei den Versuchen wurde so vorgegangen, dass nach Art der von A. Loewy und N. Zuntz geschilderten Methodik frisches, defibriniertes Blut bei bestimmter Temperatur im Tonometer (siehe Fig. 4) bis zum vollkommenen Gasausgleich geschüttelt und dann

schnell hintereinander die Blutprobe für die Blutgasanalyse, die Gasprobe für die Analyse des Schüttelgases, sowie die Blutprobe zur Bestimmung in unserem Apparat entnommen wurden. Diese Füllungen dauerten im ganzen höchstens drei bis vier Minuten. Die Zeit, während welcher nun das Blutrohr mit der Pumpe verbunden und der letzte Luftrest ausgepumpt wurde, benutzte ich, um das in der Blutkugel befindliche und wieder in Wasser versenkte Blut sich abkühlen zu lassen. So konnte die Kaliberkorrektur vermieden werden, dagegen war die Gefahr der Zehrung grösser. Nach Verlauf dieser fünf Minuten wurde die Mischung und Entgasung bewerkstelligt. Im allgemeinen wurde so das Blut in Pumpe und Apparat ganz gleichzeitig entgast. Die Analyse der Blutgase in Versuch I—VII[1]) (siehe folgende Tab. II S. 556—559) sowie die aller Schüttelgase wurde in dem von A. Loewy beschriebenen Apparat[2]), die der Blutgase von VIII—XII nach Bunsen-Geppert ausgeführt.

In Tabelle II sind alle so erhaltenen Zahlen ausnahmslos aufgenommen. Die Werte, bei denen sich sicher Fehler eingeschlichen haben — sei es, dass einmal der Apparat nicht dicht schloss oder, wie dies ja leider öfters vorkommt, zu viel Luft während der Entgasung in die Pumpe eingedrungen war —, sind eingeklammert. Von den Analysen in der Blutgaspumpe sind **natürlich ohne Rücksicht auf das Resultat** nur die berücksichtigt, bei denen der eingedrungene Luftsauerstoff unter 2 % des Blutvolumens betrug. Bezüglich der Berechnung, insbesondere der physikalisch absorbierten Gasmengen, sei auf Loewy und Zuntz's letzte Mittheilung sowie die im Anhang dieser Arbeit gegebenen Beispiele verwiesen.

Überblickt man das Resultat der Analysen, so erscheint zunächst bemerkenswert, dass die maximalen Differenzen von Parallelversuchen bei der Ferricyankaliumreaktion geringer waren als bei der Gaspumpe.

Zahl der Parallelbestimmungen	Versuchsnummer	Maximale Differenz in Prozent des Blutvolumens		Maximale Differenz in Prozent des mittleren O_2-Gehalts	
		Pumpe	Ferricyankalium	Pumpe	Ferricyankalium
2	II	0,96	0,58	5,2	3,3
2	VI	0,06	0,01	0,7	0,1
4 bez. 5	VII	1,90	0,77	7,4	3,4

1) Für die Ausführung eines Teils derselben bin ich Herrn Professor A. Loewy zu lebhaftem Danke verpflichtet.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1898 S. 484.

Nehmen wir die früher aufgeführten Parallelbestimmungen ohne Vergleich mit Pumpenversuchen hinzu, so ergibt sich folgendes Resultat:

Zahl der Bestimmungen	Maximaler Fehler in Prozent des Blutvolumens	Maximaler Fehler in Prozent des mittleren O_2-Gehalts
2	0,01	0,07
3	0,22	1,6
2	0,04	0,8
3	0,56	4,8
3	0,50	2,1

Demgegenüber gibt zunächst die Sauerstoffanalyse bei genauester Ausführung nach Bunsen-Geppert in Luftanalysen maximale Differenzen von 0,05 ccm, d. h. 0,25 % des O_2-Gehalts. Aus Geppert's genauesten Analysen mit kleinen Gasmengen (Mittel: 1,2552 ccm) berechnet sich im Mittel eine Abweichung von 0,185 ccm als Fehler der eigentlichen Gasanalyse. Dazu kommen die Fehler durch Sauerstoffabsorption im Schmierfett (ca. 0,13 %), durch Eindringen von Luft u. a. m., deren Gesamteffekt kaum richtig abzuschätzen ist. Jedenfalls war es mir unmöglich, darüber einen sicheren Aufschluss aus den vorliegenden Arbeiten zu erhalten[1]). Die beste Übereinstimmung findet sich in Pflüger's alten Versuchen[2]) beim Vergleich von Blut aus Art. femoralis und carotis. Die Differenz betrug nur 0,1 % des Blutvolumens entsprechend 0,5—1 % des Sauerstoffvolumens. Immerhin kann man mit genügender Sicherheit behaupten, dass die Ferricyankaliummethode jedenfalls keine schlechteren Parallelwerte erzielt als die Mehrzahl der in der Literatur vorliegenden, exakt ausgeführten Gaspumpenanalysen. Was die Sauerstoffabsorption in Kupferlösung betrifft, die in Loewy's Apparat benutzt wird, so hat Durig kürzlich mitgeteilt, dass mit ihr die Analyse sehr sauerstoffreicher Gemenge unmöglich ist. Der letzte Rest muss durch Phosphorabsorption beseitigt werden. Es fehlt vorerst eine mit dem Loewy'schen Apparat ausgeführte Reihe von Analysen sauerstoffreicher Gase, so dass der Fehler dieser Methode auch schwer genau abzuschätzen ist. Jedenfalls ist sie nicht genauer als die Verpuffung nach Bunsen.

1) Geppert, Die Gasanalyse. Hirschwald's Verlag 1885. — Geppert, Pflüger's Arch. 69 S. 472.

2) Pflüger's Arch. Bd. 1 S. 286.

Tabelle II.[1])

Nummer des Versuchs	I		II		III		IV	
	1	2	3	4	5	6	7	8
Datum des Versuchs	12. Sept. 1902	12. Sept. 1902	18. Sept. 1902	18. Sept. 1902	23. Oktbr. 1902	23. Oktbr. 1902	18. Novbr. 1902	18. Novbr. 1902
Angewandte Blutart	Frisches Rinderblut		Frisches Rinderblut		Hundeblut, 1 Tag auf Eis		Frisches Rinderblut	
Aussengas	O_2 aus Bombe	N aus Bombe	Luft	Luft	N aus Bombe	O_2-armes Gemisch	N aus Bombe	N aus Bombe
Schütteltemperatur in Grad	38,5	38,5	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0
Analyse des Schüttelgases: O_2 %	85,86	9,21	geschätzt 19,0	19,0	5,25	9,00	5,65	3,79
Analyse des Schüttelgases: CO_2 %	3,11	3,64	—	—	2,11	2,00	3,39	4,20
Analyse des Schüttelgases: N %	11,03	87,15	—	—	92,64	89,00	90,97	92,01
Bestimmung im Apparat mit Ferricyankalium: a) Entwickelt. Sauerstoff ccm	4,405	3,607	3,83	3,96	1,92	2,555	2,671	1,845
b) Physikalisch absorbiert beim Versuch	0,026	0,022	0,023	0,024	0,012	0,015	0,016	0,011
c) Summe a + b	4,431	3,629	3,853	3,984	1,932	2,570	2,687	1,856
d) Reduziert 0° und 760 mm O_2 % des Blutvolumens	19,127	15,635	17,113	17,693	8,657	11,535	12,319	8,505
e) Nicht bestimmte O_2-Menge, die beim Schütteln physikal. absorbiert: %	1,668	0,178	0,377	0,377	0,105	0,180	0,114	0,076
f) Summe von d + e = **O_2 % Gehalt des Blutes**	20,795	15,813	17,490	18,070	8,762	11,715	12,433	8,581
Bestimmung in der Blutgaspumpe: **O_2 % Gehalt des Blutes** reduziert 0° und 760 mm	20,282	[17,166]	17,984	18,890	10,714	[11,69]	12,879	8,279
Fehler des Versuchs: O_2 % **aus Luft** in Pumpe **eingedrungen**	1,582	0,390	0,458	1,872	0,876	Luft bei Analyse eingedrungen	0,340	0,718
CO_2 % Gehalt des Blutes	66,45	91,12	44,04	33,38	25,20	27,27	52,14	48,67
Fehler des Apparats i. Vergleich zur Pumpe: In % des Blutvolumens	+ 0,51	—	— 0,63		— 1,95	—	— 0,45	+ 0,30
In % des O_2-Gehalts	+ 2,5	—	— 3,5		— 20,4	—	— 0,8	
		Analyse in der Pumpe ungenau, da die Blutabmessung ungenau	Die Pumpenanalysen wurden kurz hintereinander in derselben Pumpe gemacht, daher ist das Mittel zu nehmen					

1) Eine genauere Erklärung der Berechnung der in dieser Tabelle enthaltenen Daten

Tabelle II.

V			VI				VII				
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
7. Mai 1903	7. Mai 1903	7. Mai 1903	9. Mai 1903	9. Mai 1903	9. Mai 1903	9. Mai 1903	15. Mai 1903	15. Mai 1903	15. Mai 1903	15. Mai 1903	15. Mai 1903
Frisches Hundeblut			Rinderblutkuchen, mit 0,9 % NaCl aufgeschwemmt		Rinderblutkuchen, verdünnter	Rinderblutkuchen, verdünnter	Hundeblut, ganz frisch				
Unverdünnt	Verdünnt	Stärker verdünnt									
Luft	Luft	Luft	Luft	Luft	Luft	Luft	Luft				
21,0	21,0	20,5	17,5	17,0	17,0	17,0	18,5	18,5	20,4	20,5	20,8
geschätzt 20,0			geschätzt 20,0				geschätzt 20,0				
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6,04	5,36	4,98	1,99	1,98	1,40	1,88	5,22	5,06	5,11	—	5,12
0,039	0,035	0,031	0,013	0,013	0,009	0,012	0,034	0,033	0,033	—	0,033
6,079	5,395	5,011	2,003	1,993	1,409	1,892	5,254	5,093	5,143	—	5,153
25,861	22,844	21,243	8,607	8,585	6,040	8,168	22,925	22,163	22,344	—	22,408
0,536	0,536	0,542	0,575	0,582	0,581	0,592	0,572	0,557	0,544	—	0,586
[26,397]	23,380	21,785	9,182	9,167	6,621	8,760	23,497	22,720	22,888	—	22,994
							Mittel 23,02				
24,634	[30,388]	20,917	9,841	9,283	[8,033]	[9,937]	25,496	25,753	25,902	26,068	24,158
							Mittel 25,48				
1,280	0,545	1,334	0,162	0,360	3,962	2,12	0,208	0,149	1,400	0,770	0,244
32,20	51,34	13,01	25,43	50,05	36,82	28,23	20,94	21,97	11,11	13,13	19,89
—	—	+ 0,86	— 0,18		—	—	— 2,46				
—	—	+ 4,0	— 1,4		—	—	— 10,2				
Apparat schloss nicht sicher luftdicht	Analyse in Pumpe falsch, da wohl ungleichmässige Blutmischung (Sedimentierung)										

folgt im Anhang S. 576 ff.

Tabelle II.

Nummer des Versuchs	VIII			IX		
	21	22	23	24	25	26
Datum des Versuchs	10. Nov. 1903	10. Nov. 1903	10. Nov. 1903	24. Nov. 1903	24. Nov. 1903	24. Nov. 1903
Angewandte Blutart	Hundeblut, ganz frisch			Hundeblut, ganz frisch		
Aussengas	Luft	N aus Bombe	Luft	Luft	N aus Bombe	Luft
Schütteltemperatur in Grad	38,0	38,0	0,0	38,0	38,0	38,0
Analyse des Schüttelgases O_2 %	20,11	4,045	20,43	19,87	4,20	16,70
Analyse des Schüttelgases CO_2 %	1,34	1,09	—	2,27	0,52	1,16
Analyse des Schüttelgases N %	78,55	94,87	—	77,86	95,28	81,14
Bestimmung im Apparat mit Ferricyankalium						
a) Entwickelter Sauerstoff ccm	4,81	3,12	5,04	5,40	3,81	—
b) Physikalisch absorbiert beim Versuch	0,031	0,022	0,033	0,035	0,025	—
c) Summe a + b	4,841	3,142	5,073	5,435	3,835	—
d) Reduziert 0° u. 760 mm O_2 % des Blutvolumens	21,454	13,925	22,355	23,813	16,743	—
e) Nicht bestimmte O_2-Menge, die beim Schütteln physikalisch absorbiert: %	0,395	0,079	0,898	0,391	0,082	—
f) Summe d + e = O_2 % **Gehalt des Blutes**	a **21,849**	b **14,004**	c **23,253**	**24,204**	**16,825**	—
	Mittel a + c = **22,55**					
Bestimmung in der Blutgaspumpe						
O_2 % **Gehalt des Blutes** reduziert 0° und 760 mm	a **24,46**	b [15,48]	c **25,46**	[23,72]	**16,20**	**24,45**
	Mittel a + c = **24,96**					
Fehler des Versuchs: O_2 % **aus Luft** in Pumpe **eingedrungen**	**0,100**	16,44	**0,190**	23,01	**0,210**	**0,72**
CO_2 % Gehalt des Blutes	17,53	23,30	22,23	45,64	44,75	34,89
Fehler des Apparats im Vergleich zur Pumpe In % des Blutvolumens	**— 2,41**			—	**+ 0,62**	**— 0,25**
Fehler des Apparats im Vergleich zur Pumpe In % des O_2-Gehalts	**— 10,2**			—	**+ 3,7**	**— 1,0**

Tabelle II.

IX		X				XI		XII	
27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
24. Nov. 1903	24. Nov. 1903	10. Dez. 1903	10. Dez. 1903	10. Dez. 1903	10. Dez. 1903	14. Jan. 1904	14. Jan. 1904	25. Febr. 1904	25. Febr. 1904
Hundeblut, ganz frisch		Hundeblut, ganz frisch				Pferdehämoglobinkristalle, gereinigt, in Soda gelöst		Hundeblut, vom 24. Februar 1904 auf Eis aufbewahrt	
N aus Bombe	Luft	Luft	Luft	N aus Bombe	N aus Bombe	Luft	N aus Bombe	N mit wenig CO_2	N mit mehr CO_2
0,0	0,0	38,0	0,0	38,0	0,0	0,0	0,0	38,0	38,0
3,40	12,94	19,75	18,46	3,16	4,49	20,66	2,968	4,015	4,402
0,27	0,45	1,80	0,46	2,87	0,48	0,07	—	1,773	5,046
96,23	86,60	78,45	81,08	93,97	95,03	79,27	—	94,212	90,552
5,66	5,30	3,91	4,83	2,16	3,95	4,53	4,45	3,01	2,52
0,037	0,034	0,025	0,031	0,014	0,026	0,029	0,029	0,022	0,016
5,697	5,334	3,935	4,861	2,174	3,976	4,559	4,479	3,032	2,536
24,923	23,316	17,168	20,993	9,437	17,155	19,264	18,943	13,467	11,218
0,150	0,569	0,385	0,804	0,062	0,195	0,881	0,127	0,080	0,087
25,073	23,885	17,553	[21,797]	[9,499]	[17,35]	20,145	19,070	18,547	11,305
						Mittel 19,60			
—	[24,62]	[18,68]	19,60	11,82	18,64	20,11	19,57	[12,60]	12,03
						Mittel 19,84			
—	6,67	16,74	0,22	0,19	0,43			2,16	0,25
—	42,36	37,39	45,80	38,65	43,05			13,26	47,90
—	—	—	—	—	—	— 0,24		—	— 0,73
—	—	—	—	—	—	— 1,2		—	— 6,8
			3 Analysen im Apparat unsicher, da er nicht sicher luftdicht schloss						

Vergleichen wir nun Ferricyankaliummethode und Pumpenanalyse bezüglich des Gesamtresultats an locker im Blut gebundenen Sauerstoffs, so scheint auf den ersten Blick jeder Parallelismus zu fehlen. Bei genauerer Betrachtung stellt sich das Bild aber bedeutend günstiger dar (s. Tab. II S. 556—559).

Beginnen wir mit stark voneinander abweichenden Versuchen: Es findet sich im Versuch VII und VIII *a* und *c* eine Differenz von 10 %, die mit Ferricyankalium weniger erhalten wurden, trotz der vielen gut stimmenden Parallelproben. Auch Haldane fand ähnliche Differenzen:

Sauerstoffgehalt in Prozent des Blutvolumens mit Ferricyankalium	Sauerstoffgehalt in Prozent des Blutvolumens mit Pumpe
21,11 20,95 21,14	21,70
18,27 18,47	19,42
19,70 19,60	20.31

Als Grund nimmt er an, dass sich Bakterien im Blut befunden hätten, auch die Pumpenresultate seien zu niedrig, aber weniger als die mit Ferricyankalium, da die alkalische Reaktion hier die Sauerstoffzehrung durch die Bakterien begünstige. Wenn diese Deutung auch für den dritten Versuch gelten mag, bei dem er einen Sauerstoffverlust von 0,05 ccm während 15 Minuten direkt verfolgte, so erscheint sie für die zwei ersten Versuche zum mindesten unbewiesen. Für unsere Versuche kann sie aber vollends nicht gelten, da im Versuch VII und VIII Blut benutzt wurde, das eine Stunde zuvor dem Hunde (natürlich ohne Verunreinigung) entnommen war. Es ist auch nicht recht zu verstehen, warum bei jeder Probe die gleiche Menge Sauerstoff von Bakterien verbraucht sein soll, wo doch bei mir wenigstens die Analyse verschieden lange Zeit dauerte. Eher kann diese Erklärung für meinen Versuch III (Nr. 5) stimmen, bei der die Differenz 20 % zu ungunsten unserer Methode beträgt. Hier war das Blut, 24 Stunden zuvor entnommen, allerdings fast die ganze Zeit über auf Eis aufbewahrt worden. Auf eine genauere Erklärung soll bald näher eingegangen werden (S. 570).

Diesen drei differierenden Versuchen stehen die Mehrzahl der Versuche gegenüber, in denen Pumpe und Ferricyankalium befriedigend übereinstimmende Sauerstoffwerte lieferten. (Versuch: I, II, IV, V, VI, IX, XI, XII.)

Die Ferricyanidmethode liefert danach in der Regel Sauerstoffzahlen, die den mittelst Auspumpens

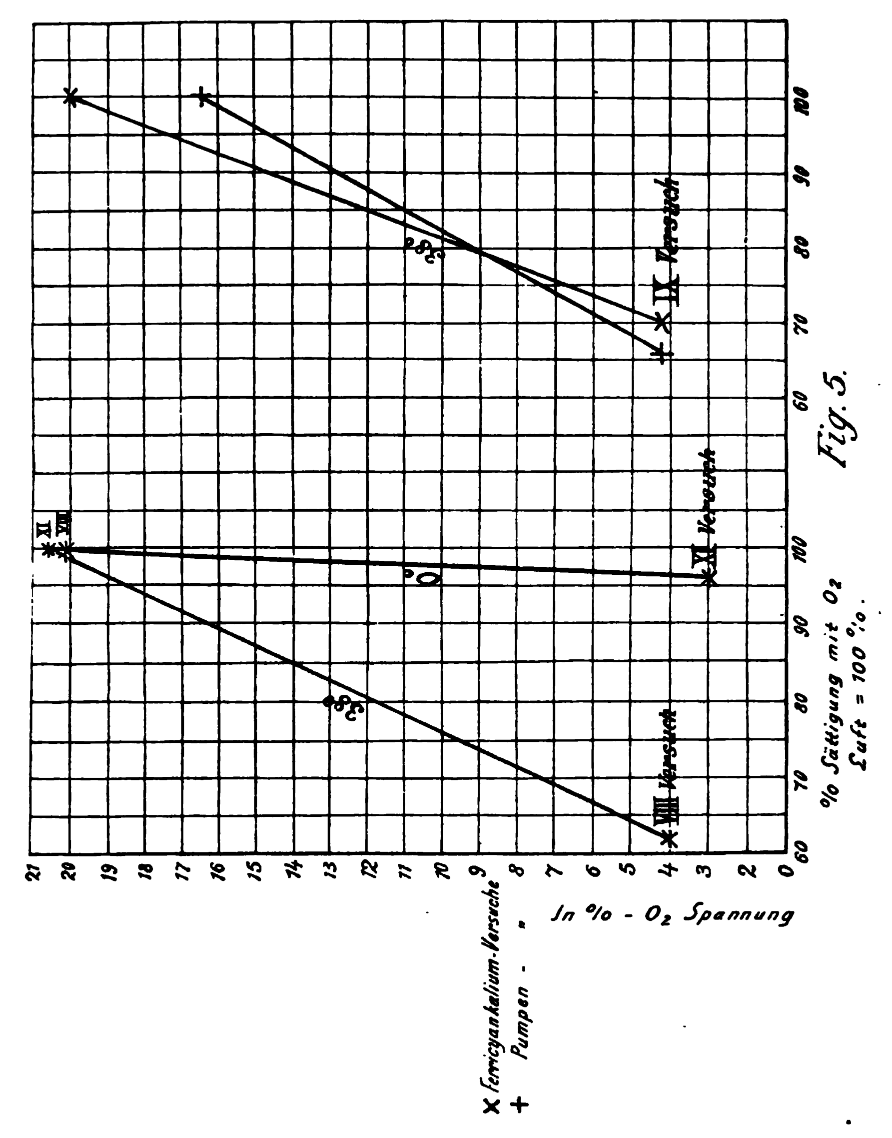


Fig. 5.

gewonnenen entsprechen. Es kommen aber Abweichungen von der Regel vor.

Für die Richtigkeit unserer Methode spricht nun weiter, dass die nach Versuch VIII, IX und XI berechnete Dissoziationskurve bei den Bestimmungen nach beiden Methoden ganz gleich verläuft

Tabelle III.

Versuchsreihe	Datum d. Versuchs 1903	Blutart	Art der Behandlung	Bei ° C. mit Luft geschüttelt	Bemerkungen über die Versuchsanordnung
1	13. Jan.	Hund	Blut direkt aus Art. carotis	—	Terrier 6000 g; Kanüle in Karotis ohne Narkose. T-Leitung zum Apparat und zu zwei mit Quecksilber gefüllten, im Niveau des Apparats stehenden Kugeln. Gleichzeitige Füllung, Defibrinieren ohne Luftzutritt durch Schütteln mit Quecksilber
	13. „	„	Dasselbe nach 2 Stunden	—	
	13. „	„	Dasselbe mit Luft geschüttelt	14	
2	17. „	„	Blut direkt aus Art. femoralis	—	Versuchsanordnung ebenso
	17. „	„	Dasselbe nach 2 Stunden	—	Blut stand bei — 5° : 1½ Stdn., dann bei 16°
	19. „	„	Dasselbe mit Luft gesättigt	14	Blutstand über Quecksilber bei 0° bis 19. Januar 1903
	19. „	„	Dasselbe mit Luft gesättigt	14	Statt Ferricyankalium: 5 ccm 10 %ige $NaNO_2$-Lösung
3	22. „ a)	„	Blut direkt aus Art. femoralis	—	Teckel 12880 g; Versuchsanordnung wie oben. Blut in 3 kommunizierenden Röhren über Quecksilber aufgefangen, defibriniert durch Schütteln, stand 2 Stdn. bei + 7°. Spez. Gewicht 1063,5
	22. „ b)	„	Dasselbe nach 2½ Stunden	—	
	24. „ c)	„	Dasselbe nach 2 Tagen	—	Bei + 6° gestanden über Quecksilber
	22. „ d)	„	Mit Luft 5 Stdn. nach Entnahme geschüttelt	15	Dasselbe
	23. „ e)	„	Mit Luft 1 Tag nach Entnahme geschüttelt	15	Dasselbe
	24. „ f)	„	Mit Luft 2 Tage nach Entnahme geschüttelt	15	Dasselbe
	23. „ g)	„	Mit reinem Kohlenoxyd gesättigt 1 Tag nach Entnahme	Mit CO 15	Dasselbe
	24. „ h)	„	Dasselbe 2 Tage nach Entnahme	15	Dasselbe
	16. Febr. i)	„	Blut riecht faulig; mit Leuchtgas gesättigt u. an Luft umgegossen	—	Keine physikalische Absorption[1])
	37. „ k)	„	Dasselbe mit Luft; vor Versuch mit Leuchtgas gesättigt	—	Keine physikalische Absorption[1])
	18. „ l)	„	Dasselbe m. Sauerstoff gesättigt	Mit O_2 15	Riecht faulig

1) Bemerkungen S. 542 oben.

Tabelle III.

Sauerstoffgehalt in % gefunden	Physikalisch absorbiert in Blut: O_2 %	Gesamtsauerstoffgehalt in %	Bemerkungen
7,388	0,320 (38°)	7,708	Zu 95,8 % gesättigt (Vergleich mit Luftsättigung)
6,406	—	—	Bei Temp. — 2°: 1½ Stdn. **Zehrung**: 0,982 = 18,8 % des O_2-Volumens
7,418	0,625 (14°)	8,043	Maximale Sättigung mit Luft
12 376	0,323 (38°)	12,699	
8,229	—	—	**Zehrung** 4,147 = 33,5 % des O_2-Volumens
10,418	0,623 (14°)	11,041	
Fast keine Gasentwicklung	—	—	
20,902	0,319 (38°)	21,221	Zu 91,1 % gesättigt (Vergleich mit Luftsättigung)
21,044	—	—	**Keine Zehrung** nachweisbar
19,708	—	—	**Zehrung** 1,194 = 5,7 % des O_2-Volumens
22,677	0,617 (15°)	23,294	Maximale Sättigung mit Luft
20,945	0,611 (15°)	21,556	Dasselbe am folgenden Tage
20,778	0,615 (15°)	21,393	Dasselbe am zweiten Tage
Chemisch geb. CO:[2] 23,015 — 0,40 = 22,615	CO 2,289 (15°)	24,904 CO	Nach Sättigung mit CO direkt in den Apparat geleitet, also maximale physikalische Absorption
Chemisch geb. CO:[2] 22,811 — 0,40 = 22,411	CO 2,289 (15°)	24,700 CO	Dasselbe
20,58 CO	?	—	
18,94 CO	?	—	
14,811	3,110	17,92	

2) S. Anmerkung 2 S. 565.

(Fig. 5). Wenn wir im vorstehenden Diagramm (S. 561) als Abszisse die prozentuale Sauerstoffsättigung bezogen auf Luft = 100 % auftragen und als Ordinate die Sauerstoffspannung der Schüttelluft in Prozenten, so zeigt die Kurve Werte, die durchaus mit den Bestimmungen von Loewy und Zuntz übereinstimmen. Wir finden im Versuch VIII bei 4 % Sauerstoffgehalt des Aussengases 62 % Sättigung und in Versuch IX bei 4,2 % nach unserer Methode 70, mit der Pumpe 66 % Sättigung (beide Male bei 38 ° geschüttelt). Die Werte von Loewy liegen auch zwischen 60 und 70 %. (Dies Resultat spricht übrigens auch dagegen, dass Bakterien im Blut das Resultat beeinflusst haben.) Die Dissoziationskurve des Versuches XI, die für Sättigung bei 0 ° gilt, verläuft viel steiler. Auch hier stimmen beide Methoden genau überein, indem beide bei 3 % Sauerstoffgehalt der Aussenluft eine Sättigung von 96 % ergaben. Man wird zugeben müssen, dass diese mehrfache Übereinstimmung unmöglich auf einem Zufall beruhen kann.

V. Resultate an frischem, nicht defibrinierten Blut.

Mit unserem Apparat ist es weiterhin möglich, Sauerstoffbestimmungen in nicht defibriniertem, frischem Blut vorzunehmen, das direkt vom Tier aus in die Blutkugel *2* einströmt. Auch diese Versuche werden zeigen, dass die Methode durchaus brauchbare Werte liefert. In vorstehender Tabelle III sind drei Versuchsreihen verzeichnet, bei denen so vorgegangen wurde, dass das der Arterie des Tieres entströmende Blut durch eine T-Leitung teils zum Apparat, teils in luftfrei mit Quecksilber gefüllte Auffangeröhren floss, deren Niveau dem der Blutkugel entsprach. Beim Einlaufen wurde beiderseits möglichst das gleiche Tempo eingehalten. Das Blut wurde in den Röhren ohne Luftzutritt durch Schütteln mit Quecksilber defibriniert und bis zum Gebrauch über Quecksilber aufbewahrt.

Indem ich bezüglich der Einzelheiten auf das am Ende der Arbeit gegebene Protokoll verweise, sollen hier nur die Resultate wiedergegeben werden (Tabelle III S. 562 und 563). Was zunächst die **Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut** betrifft, verglichen mit der maximalen beim Schütteln mit Luft aufgenommenen Gasmenge, so stellte sie sich bei dem ersten der drei Versuche auf 95,8 %, bei dem dritten auf 91,1 %; bei dem zweiten konnte sie nicht berechnet werden, da die entsprechende Vergleichsprobe ver-

loren ging. Die Zahlen erscheinen im Vergleich zu denen im Pflüger'schen Laboratorium sowie von Geppert und Zuntz, Filehne und Kionka[1]) mit Hilfe der Blutgaspumpe gefündenen durchaus plausibel.

Sodann wurde die **Zehrung** bestimmt, die sich nach Verlassen des Körpers ohne Luftzutritt bemerkbar macht. Es zeigten sich hier durchaus in Übereinstimmung mit den bekannten Beobachtungen von Pflüger sehr erhebliche Differenzen, und zwar im ersten Versuch nach 1½ Stunden Stehen bei — 2 ° C. 13,3 %, im zweiten nach 1½ stündigem Stehen bei — 5 ° C. und ½ Stunde bei etwa + 15 ° C. 33,5 % Verlust, im dritten nach 1½ stündigem Stehen bei + 7 ° gar keine Abnahme und noch nach zweitägiger Aufbewahrung bei + 6 ° C. nur 5,7 % Abnahme des Sauerstoffvolumens, wenn der Sauerstoffgehalt des frischen arteriellen Blutes mit dem des ohne Luftzutritt defibrinierten, das während der Dauer des ersten Versuches in der Kälte aufbewahrt war, verglichen wurde. (Hierbei kommt natürlich, da das Blut dauernd von der Luft abgesperrt bleibt, die verschiedene Absorption bei Körpertemperatur und bei der Zimmertemperatur nicht in Betracht.) Auch dieses Resultat spricht für die Richtigkeit der Werte unseres Apparates.

Weiter ergeben Bestimmungen der **maximalen Sättigung in demselben Blut nach längerem Verweilen ausserhalb des Körpers bei Luftschüttelung** durchaus verständliche Abnahmen in Sauerstoffaufnahme. Wie eingangs erwähnt, kommt es gerade bei unserer Methode sehr darauf an, dass man frisches Blut anwendet, da die Fäulnis beim Stehen desselben selbst in der Kälte in nicht übersehbarer Weise mehr oder minder schnell fortschreitet. Der Vergleich der maximalen locker chemisch gebundenen Sauerstoffmengen bei Luftschüttelung mit den entsprechenden Kohlenoxydmengen zeigt in Probe *d* bez. *g* und *h* der letzten der drei Versuchsreihen am frischen Blut eine Aufnahme von im Mittel 22,5 % Kohlenoxyd[2]), gegenüber 22,7 % Sauerstoff, also ebenso gute Übereinstimmung wie in dem S. 550 an-

1) A. Ewald, Pflüger's Arch. Bd. 7. — Geppert und Zuntz, Pflüger's Arch. Bd. 42 (z. B. Versuch XVII: 95 %, und Tabelle XXIV: Mittel 96—97 %). — Kionka und Filehne, Pflüger's Arch. Bd. 62.

2) Bezüglich der Berechnung der physikalisch absorbierten CO-Mengen sei bemerkt, dass für 15 ° (nach Winkler) der Absorptionskoeffizient für Wasser bei CO = 0,02543, der Absorptionskoeffizient für Wasser bei ⁴⁄₅ N + ⅕ O = 0,02078 beträgt. Es werden also bei Schütteln eines mit CO gesättigten Wassers in reiner

geführten Versuch. Die Versuche *i* und *k* mit Leuchtgassättigung konnten dagegen keine exakten Resultate geben, da die absoluten, im Apparat abgegebenen Gasmengen zu unsicher bestimmbar waren. Beim Umgiessen des Blutes vor Einfüllen in den Apparat wurde zwar die Hauptmenge des physikalisch absorbierten Gases gegen Luft ausgetauscht, aber sicher auch schon etwas an Hämoglobin chemisch gebundenes Kohlenoxyd, welch letzteres allerdings keinen Fehler bedingen durfte, wofern das Blut frisch war. Es war aber, wie aus der Tabelle hervorgeht, schon faulig. Wenn weiterhin bei dem nach langem Stehen faulig gewordenen, in Zersetzung befindlichen Blut die Kohlenoxydbindung (es wurde, da es auf die exakten Zahlen nicht ankam, mit Leuchtgas gesättigt) ebenso wie die Sauerstoffbindung herabgeht, so ist das durchaus verständlich.

VI. Kritik der Methode.

Nachdem somit die Ferricyanidmethode in unseren Versuchen bei defibriniertem wie nicht defibriniertem Blut brauchbare Resultate geliefert hat, fragt es sich nun, ob wir für die anscheinend schlechteren Resultate von Hüfner und v. Zeynek eine Erklärung finden können.

Hüfner hatte 1894[1]) unter Korrektur früherer, schwankender Werte von ihm selbst, als maximale durch 1 g Hämoglobin gebundene Kohlenoxydmenge 1,34 ccm im Mittel aus zahlreichen Versuchen gefunden. (Minimum 1,29, Maximum 1,358 ccm.) Die Blut-

---

Luft in Freiheit gesetzt 0,00456 d. h. pro 100 : 0,465 ccm. In unserem Fall enthielt die Luft im Apparat nach der Ferricyankaliumwirkung 3 % CO.

$$\begin{array}{lr} \text{Also sind} & 0{,}465 \\ -\ ^1/_{30} = & \underline{0{,}015} \\ & 0{,}45\ \%\ \text{zu viel abgelesen.} \end{array}$$

Ferner ist es kein Wasser, sondern Blutlösung, wo die Absorption etwa um 10 % niedriger ist, also sind 0,40 ccm CO auf 100 ccm Blut zu viel abgelesen. Die Aufnahme von CO aus der 3 %igen Mischung durch Wasser und Ferricyankalium (34 ccm) beträgt dem gegenüber 0,005 ccm, ist also zu vernachlässigen. Gefunden wurde 23,015 bez. 22,811 % CO; es sind also chemisch gebunden: 22,615 bez. 22,411 %. Für Berechnung des Gesamtkohlenoxydgehaltes sind zu addieren: 2,543—10 % = 2,289 ccm auf 100 ccm Blut, die bei Sättigung mit CO physikalisch im Blut absorbiert wurden und durch Ferricyankalium nicht in Freiheit gesetzt werden.

1) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1894 S. 130.

lösungen waren mit reinem Kohlenoxyd gesättigt, das Kohlenoxyd wurde durch Stickoxyd ausgetrieben und dann nach Entfernung des Stickoxyds aus dem Gasgemisch nach Bunsen durch die Kohlensäurebildung bei Verpuffung mit Sauerstoff bestimmt. Die Hämoglobinkonzentration ergab sich erstens aus spektrophotometrischen Messungen, deren Grundlage die Annahme ist, dass für unverdorbenes Oxyhämoglobin bezw. Blut das Verhältnis der Extinktionskoeffizienten in zwei bestimmten Spektralregionen für die bestimmte Tierart eine konstante Zahl ist. Änderungen im Verhältnis beweisen, dass entweder reduziertes oder Methämoglobin neben Oxyhämoglobin vorhanden ist. Zweitens berechnete sich aus den Eisenbestimmungen der Hämoglobinlösungen (0,336 % Fe), dem Molekulargewicht des Hämoglobins (16669) unter der Voraussetzung, dass 1 Molekül Kohlenoxydhämoglobin genau 1 Molekül CO enthält $\frac{28}{16669} = 0{,}001679$ g CO als maximal gebundene Menge = 1,34 ccm CO bei 0° C. und 760 mm.

1903 hat Hüfner[1]) dann durch Entwicklung des Kohlenoxyds aus Kohlenoxydblut mit Ferricyankalium nach Haldane in mehreren Versuchen dieselbe Zahl gefunden, aber nicht in allen. Findet er weniger (1,32 oder 1,31), so nimmt er an, dass das Blut nicht mehr frisch ist. Auffallend sind die Beobachtungen, dass Blut, welches am Vormittag 1,32 resp. 1,31 ccm lieferte, am Nachmittag, obwohl es in Eis aufbewahrt war, nur noch 1,264 resp. 1,28 ccm CO pro Gramm Hämoglobin abgab. Die Hämoglobinkonzentration war auch hier spektrophotometrisch bestimmt.

In den uns besonders interessierenden Versuchen von Hüfner und von Zeynek aus dem Jahr 1899 wurden in den massgebenden, einwandsfreien Proben Lösungen von mit Alkoholzusatz hergestellten Oxyhämoglobinkristallen in 0,1—0,2 % Soda durch Ferricyankalium ihres Sauerstoffs beraubt und die Volumzunahme des Gases aufs exakteste bestimmt. Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration geschah wiederum spektrophotometrisch. Im Mittel nun band 1 g Hämoglobin nur 1,108 ccm Sauerstoff (Versuch v. Zeynek VI bis VIII, X und XI, Hüfner II—VII: Minimum 1,0096, Maximum 1,176), während entsprechend der CO-Bindung: 1,34 ccm O_2 zu erwarten waren. v. Zeynek und Hüfner mussten also zu dem Schluss kommen, dass der Sauerstoff des Hämoglobins durch Ferricyankalium nicht quantitativ in Freiheit gesetzt wird.

1) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1903 S. 217.

Gegen die Beweiskraft von Hüfner's Versuchen ist aber, ohne etwa dabei die bewundernswert exakte analytische Methodik irgendwie anzugreifen, mancherlei einzuwenden.

Zunächst wissen wir durch die Arbeiten von Bohr[1]), die Hüfner nicht anerkennt, dass die absolute Menge Sauerstoff, die bei maximaler Sättigung von verschiedenen (ganz frischen) Blutlösungen pro Gramm Hämoglobin gebunden wird, keine konstante ist. Diese Tatsache geht aus zahlreichen Versuchen mit, wie mir scheint, ziemlicher Sicherheit hervor. Dabei ist es ganz gleich, ob man mit Bohr verschiedene Hämoglobine von verschieden hohem Eisengehalt und verschiedenem maximalen Sauerstoffbindungsvermögen annimmt, oder nur ein Hämoglobin anerkennt. Sieht man erst einmal von dem Dogma der Maximalbindung = 1,34 ccm pro Gramm ab und überblickt die älteren und neuen Versuche von Hüfner selbst resp. von v. Zeynek, so stellt sich heraus, dass auch bei ihnen 1 g Hämoglobin in sonst einwandsfreien Versuchen oft mehr, oft weniger Sauerstoff band. Besonders merkwürdig erscheint, dass in den Versuchen II—V v. Zeynek's, die mit Lösungen von Blutkörperchen in Wasser resp. Soda angestellt sind, die Sauerstoffmenge fast genau die Hälfte beträgt (0,52—0,65 ccm), obwohl im Spektrophotometer sicher keine Verunreinigung durch Methämoglobin nachweisbar war. Diese Versuche sowohl wie andere oben erwähnte einfach zu verwerfen, wie Hüfner es getan, liegt zurzeit kein stichhaltiger Grund mehr vor, nachdem die Möglichkeit individueller Schwankungen nicht ausgeschlossen ist.

Hierzu kommt weiter das mir während nunmehr dreijähriger Arbeit am Spektrophotometer immer lebhafter werdende Bedenken, dass auch das Verhältnis der Extinktionskoeffizienten bei direkt dem Tier entnommenen Blut nicht so konstant ist, wie Hüfner lehrt. Auch hier hat Hüfner alle Werte als falsch angesehen, die irgendwie erheblich von dem Wert 1,56 nach unten abweichen und sie durch Methämoglobinentstehung erklärt[2]). Diese Erklärung erscheint aber kaum verständlich, nachdem von mir unter anderem bei zahlreichen gesunden Hunden in dem dem Ohr entnommenen Blut bei sofort und fehlerfrei angestellter Bestimmung 1,47 bis 1,49 gefunden wurden. Eine Konzentrationsbestimmung in solchem Blut mittelst Spektrophoto-

1) Skand. Arch. Bd. 3 S. 101.

2) Siehe auch Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901 S. 187.

meters würde Hüfner als fehlerhaft bezeichnen, und doch ist es frisches, der Ader eines gesunden Tieres entnommenes Blut, so dass wir entweder die Gegenwart von Methämoglobin bei dem anscheinend normalen Tier oder erhebliche individuelle Unterschiede in den optischen Konstanten des Hämoglobins annehmen müssen. Die zweite Möglichkeit erscheint mir, wenigstens zurzeit, die wahrscheinlichere. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass Torup nach Zusatz von wenig Natriumbikarbonat zu wässerigen Hämoglobinlösungen vermittelst des Glan'schen Photometers ein Wandern des Punktes stärkster Absorption beobachtet hat, dass also, wie Bohr sagt, „eine unbedeutende Veränderung des Hämoglobins, welche gar keinen Einfluss hat weder auf das Molekulargewicht noch die Menge absorbierten Sauerstoffes, uns in bezug auf die Lichtabsorption einen ganz anderen Wert an die Hand geben kann“. Wechselnde Alkalimengen im Blut scheinen somit schon störend zu wirken.

Betrachtet man weiter die komplizierte Methodik der Gasanalyse, die bei der Verdrängungsmethode des Kohlenoxyds durch Stickoxyd angewendet wurde, oder die zur Bestimmung der Volumzunahme bei Ferricyankaliumentgasung erforderlich war, und vergleicht damit die demgegenüber einfache Methode der Gaspumpenversuche, die Haldane und mir als Kontrolle der Ferricyankaliumwirkung dienten, so wird man zugestehen müssen, dass diesen Versuchen bei ganz frischem Blut zum mindesten dieselbe Beweiskraft zukommt.

Fasst man das Gesagte zusammen, so muss zugegeben werden, dass zwar zurzeit die aus Hüfner's und v. Zeynek's Versuchen abgeleiteten Einwände gegen die Ferricyankaliummethode nicht völlig zu entkräften sind, dass aber andererseits die Konstanz des Sauerstoffgehalts des Hämoglobinmoleküls durchaus nicht derart über allen Zweifeln erhaben ist, um darauf eine Kritik der Methode zu gründen. Man darf wohl sagen, dass eigentlich nur solche Versuche volle Beweiskraft besitzen, in denen der Sauerstoff zugleich nach einer anderen, anerkannten Methode bestimmt wurde.

Unberücksichtigt soll bleiben, dass wir durch Bohr und neuerdings durch Loewy und Zuntz wissen, dass Blutlösungen und Hämoglobin-Kristalllösungen sich bezüglich ihres Sauerstoffbindungsvermögens sehr verschieden verhalten können. Die Differenzen treten bei Körpertemperatur viel schärfer hervor als bei Zimmertemperatur, die in den für uns massgebenden Versuchen herrschte. Wenn also auch die grosse Mehrzahl der Hüfner'schen und

v. Zeynek'schen Versuche mit Kristalllösungen gemacht ist, so kann doch die Sauerstoffaufnahme pro Gramm Hämoglobin bei Luftschüttelung nicht erheblich von der in Blutlösungen differiert haben. Hierin ist also wohl der Grund der Divergenz bei der Ferricyankaliumwirkung nicht zu suchen.

Es bliebe nun endlich noch die Erklärung für unsere zwei Versuche (V—VIII der Tabelle II), in denen mit Ferricyankalium 10 % Sauerstoff weniger als mit der Pumpe gefunden wurden, und zwar trotz sehr guter Übereinstimmung der zahlreichen Parallelbestimmungen. Wie erwähnt, hat auch Haldane ähnliche Abweichungen beobachtet.

Wir wissen nun, dass die Selbstzehrung im Blut, nach Verlassen des Gefässes, das eine Mal einen kaum merkbaren (vergl. Versuchsreihe 3 der Tabelle III), das andere Mal einen sehr beträchtlichen Sauerstoffverlust (ebenda Versuchsreihe 2) bewirkt. Hier haben wir wieder eine individuell wechselnde Eigentümlichkeit des Blutes. Ich glaube nun, dass in einzelnen Blutarten leicht oxydable Stoffe enthalten sind, die den locker gebundenen oder sich gasförmig entwickelnden Sauerstoff in statu nascendi verbrauchen, sei es aus dem genuinen Blut, sei es bei der Ferricyankaliumwirkung und Methämoglobinbildung. Diese Stoffe sind im Blut eines anderen Individuums nicht oder in geringerer Menge enthalten. So ist dann die Verschiedenheit bei der Ferricyankaliumreaktion ein Ausdruck der Selbstzehrung. Es mag gern zugegeben werden, dass dieser Erklärungsversuch etwas durchaus Unbefriedigendes hat, solange wir diese leicht oxydablen Stoffe nicht kennen. Nicht weniger unbefriedigend ist aber Haldane's Erklärung der Abweichung durch Bakterienentwicklung bei ganz frischem, soeben entnommenem Blut (vergl. früher S. 549 und 560), sowie sind z. B. die bei der Dissoziation des Oxyhämoglobins konstatierten Differenzen. Das Wort „individuell“ maskiert auch hier unsere Unkenntnis der eigentlichen Ursache der Abweichungen, fehlerfreie Methodik vorausgesetzt. Vielleicht, dass hier mit unserem Apparat relativ leicht anzustellende Versuche an pathologischem Blut einen tieferen Einblick gestatten werden.

Während der Ausführung der vorliegenden Untersuchung haben Haldane und Barcroft[1]) die Ferricyankaliummethode in einem neuen, sehr kompendiösen Apparat in Anwendung gezogen, der im Prinzip dem ersten Haldane'schen Modell gleicht. Sie verwenden

1) Journ. of Physiol. vol. 28 p. 232. 1902.

jetzt aber nur 1 ccm Blut, benutzen auch ein Thermobarometergefäss, die kapillaren Büretten (mit saurem Wasser gefüllt) stehen aber nicht in einem Wassermantel. Mosso und Marro[1]) haben diese Methode ein wenig modifiziert, um hintereinander, ohne das Schüttelgefäss öffnen zu müssen, Sauerstoff und Kohlensäure (durch Weinsäure ausgetrieben) bestimmen zu können. Das Blut wird in einer Spritze abgemessen, eventuell direkt der Arterie entnommen, und, wenn es nicht völlig mit Sauerstoff gesättigt ist, unter die im Schüttelgefäss befindliche Ammoniaklösung geführt. Man muss zugeben, dass Haldane und Barcroft's Resultate erstaunlich gut sind, in Anbetracht des Fehlermultiplikators von 100 (gegenüber etwa fünf in unserem Apparat). Sie warnen aber ausdrücklich vor Irrtümern durch Temperaturdifferenzen und nicht ganz reine Reagentien. Auch müssen die kapillaren Büretten peinlichst sauber gehalten werden, um sichere Ablesungen zu gewährleisten.

Zugegeben, dass der neue Haldane-Barcroft'sche Apparat bei konstanter Umgebungstemperatur in der Hand sehr geübter Arbeiter kaum schlechtere Resultate liefert als die Gaspumpe, so scheint mir doch seine Anwendbarkeit eine beschränkte zu sein. Ich möchte Durig[2]) darin vollkommen beistimmen, dass die oft so bedeutenden Fehler bei gasanalytischen Messungen meist mehr von der Art des Arbeitens als von der Methode abhängen und nur durch grosse Übung verringert werden können. Deshalb scheint mir der in vorliegender Arbeit beschriebene Apparat weitaus geeigneter zur allgemeinen Verwendung, da er eine viel geringere Übung erfordert. Der Nachteil, den die erforderliche grössere Blutmenge (ca. 20 ccm) mit sich bringt, ist bei grösseren Tieren dadurch, dass man sich über die durch diese Blutentnahme allein bedingte Änderung in der Blutzusammensetzung unterrichtet, leicht auszugleichen. Beim Menschen kommt es gar nicht in Betracht, ob man bei einer Venaesectio 20 oder 100 ccm Blut entnimmt. Und dem steht die bequemere Arbeit und der Fehlermultiplikator von 5 im Vergleich zu 100 gegenüber. Ausserdem ist aber nichts dagegen einzuwenden, wenn man für Kaninchen die Blutmenge auf 5—6 ccm herabsetzt, so dass der Fehlermultiplikator 20 wird. Für viele Fragen wird die so zu erzielende Genauigkeit völlig ausreichen.

1) Rend. R. Ac. Lincei t. 12 (1°) fasc. 12. 1903.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth. 1903.

VII. Schlussbetrachtung.

Die im vorstehenden mitgeteilten Untersuchungen zeigen, dass die Reaktion von Sauerstoffhämoglobin mit Ferricyankalium in dem beschriebenen Apparat eine allgemein brauchbare Methode abgibt, um ohne Blutgaspumpe den Sauerstoffgehalt des Blutes zu bestimmen. Allerdings muss die Einschränkung gemacht werden, dass, wenn wir die nach der Pflüger'schen Methode in einwandsfreier Weise gewonnenen Blutsauerstoffwerte als die richtigen zugrunde legen, mit Hilfe der Ferricyankaliumreaktion bisweilen geringere Sauerstoffmengen erzielt werden. Diese Abweichung ist dann ohne Belang, wenn, wie es wohl meistens für klinische und pharmakologische Zwecke geschehen wird, an dem gleichen Versuchsindividuum mehrere Untersuchungen relativ kurze Zeit nacheinander unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt werden. Andererseits ist zu bedenken, dass diese Abweichungen auf einer physiologisch interessanten Eigentümlichkeit des Blutes, seinem individuell oder eventuell auch zeitlich verschieden hohen Zehrungsvermögen für Sauerstoff beruhen, also kaum als Fehler der Methode bezeichnet werden können. Man wird auch leicht finden, ob bei dem betreffenden Blut eine erhebliche Zehrung zu befürchten ist, wenn man $^1/_2$—1 Stunde nach Beendigung der Sauerstoffentwicklung noch eine Kontrollablesung macht, bei der keine erhebliche Gasabnahme eintreten darf. Will man absolute Zahlen haben, so wird man eventuell auf ein grösseres Beobachtungsmaterial Bezug nehmen müssen. Diese Mühe wird aber durch das im Vergleich zur Blutgaspumpe viel bequemere, schnellere und billigere Arbeiten mit unserem Apparat mehr als aufgewogen. Natürlich steht auch nichts im Wege, nach Haldane's Vorgang (durch Zusatz von Weinsäure zu der Mischung von Methämoglobin, Ammoniak und Ferricyankalium) nach beendeter Sauerstoffanalyse die Kohlensäurebestimmung in derselben Probe anzuschliessen. Man hätte dann in unserem Apparat die Säure in Kugel *2* einzufüllen.

Um einen kurzen Überblick über die Fragen zu geben, die mit Hilfe der neuen Methodik relativ leicht zu lösen sind, und die ich später zu bearbeiten gedenke, mögen hier genannt werden:

1. Die Änderungen in der Sauerstoffbindung bei der Vergiftung mit Methämoglobin bildenden Stoffen und ihre Beziehungen zu dem klinischen Vergiftungsbilde sowie die Bedeutung der Sauerstoffinhalation

bei diesen Vergiftungen. Haldane hat für Methämoglobingifte ähnliche Versuche in Aussicht gestellt, aber noch nicht mitgeteilt. Wir wissen bekanntlich zurzeit noch nicht, ob das Bild der schweren Vergiftung durch chlorsaure Salze, Anilin, Nitrokörper u. a. in dem Moment einsetzt, in dem die Sauerstoffaufnahme im Blut ungenügend wird[1]). Bezüglich der Sauerstoffwirkung bei Anilinvergiftung fand Brat im Zuntz'schen Institut mit Hilfe des Spektrophotometers eine Änderung im Quotienten des Extinktionskoeffizienten nach Oxyhämoglobin hin infolge von Durchleitung von Sauerstoff durch das Blut des Patienten[2]). Es fragt sich, ob dieser Vorgang allgemein Gültigkeit besitzt und auf eine beschleunigte Rückbildung des Methämoglobin im Oxyhämoglobin hinweist. Es müsste dann gleichzeitig die Sauerstoffaufnahme im Blut steigen.

2. Die Frage, ob sich durch Einatmung von reinem Sauerstoff beim gesunden Menschen die pro Gramm Hämoglobin gebundene Menge Sauerstoff gegenüber der bei Luftatmung gebundenen erhöht. Da nach Loewy und Zuntz das Blut bei Körpertemperatur und Luftschüttelung nur zu etwa 89 % und beim Passieren der Lunge zu nur wenig über 80 % mit Sauerstoff gesättigt wird, so muss man bestimmt ein positives Resultat erwarten.

3. Eine eingehende Bearbeitung der von Paul Bert und Viault[3]) konstatierten Beobachtung, dass das Blut von Tieren, die längere Zeit auf hohen Bergen leben, ein ungewöhnlich hohes Absorptionsvermögen für Sauerstoff zeigt, ferner die Bestimmung der Blutgase auf hohen Bergen u. a. m., Fragen, die, wie erwähnt, schon zum Teil auch von anderer Seite in Angriff genommen sind. Die Paul Bert'schen Sauerstoffanalysen vom Blut der Tiere aus den Anden sind jedenfalls äusserst unsicher; es ist kaum anzunehmen, dass ein Blut noch nach Monaten seine maximale Sauerstoffbindung besitzt; diese Tatsache wäre zunächst definitiv zu entscheiden. Da-

---

1) Vgl. Dittrich, Über methämoglobinbildende Gifte. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 29. 1892.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1901. (Verein f. inn. Med. Berlin, 24. Febr.)

3) Compt. rend. Ac. t. 94 p. 802. 1885; t. 112 p. 295. 1891; t. 114 p. 1562. 1892.

gegen scheinen die Sauerstoff- und Eisenwerte von Viault und Müntz[1]) zuverlässiger zu sein.

4. Die Bestimmung des Sättigungsgrades des Blutes im Fieber und bei anderen pathologischen Prozessen gegenüber der Norm. Dass beim Zirkulieren von Bakterien im Blut die maximale Sauerstoffbindung sich ändert und die maximale Sättigung kaum in einwandsfreier Weise zu erweisen ist, geht sicher aus Beobachtungen von Paul Bert hervor. Anders steht die Frage, wenn es sich um durch Toxine oder Wärmestich erzeugtes Fieber handelt. Hier wird man eine Antwort erwarten dürfen, ob vielleicht die Menge der sauerstoffverbrauchenden, leicht oxydablen Stoffe vermehrt ist. Ausserdem fragt es sich, ob die Dissoziationskurve von pathologischem Blut einen anormalen Verlauf nimmt.

Es wären noch manche, mehr klinische Fragen zu erwähnen, die trotz des grossen Interesses, das sie bieten, infolge der technisch so schwierigen Blutgasanalysen bisher keine Bearbeitung fanden.

Mit Rücksicht auf diese klinische Anwendbarkeit der Methode soll noch kurz auf die Schwierigkeiten hingewiesen werden, die sich der Blutgasbestimmung im genuinen, der Ader entströmenden Blut übrigens ohne Rücksicht auf die Methode der Sauerstoffanalyse bieten: Es ist ja nichts Neues, dass die Blutverteilung im venösen Gefässgebiet ausserordentlich leicht durch infolge der Operation bedingte Stauung, durch Temperaturänderungen, Änderungen der Atmung u. a. beeinflusst wird. Es erscheint daher kaum zweckentsprechend, bei Bearbeitung der obigen Fragen direkt der Vene entnommenes Blut (z. B. vom Menschen) zu benutzen. Aber auch der Gasgehalt des arteriellen Blutes wechselt nicht unerheblich, wenn auch in engeren Grenzen. So wissen wir seit Paul Bert, Geppert und Zuntz u. A., dass die infolge der Fesselung u. s. w. erregte Atmung des Tieres den Sauerstoffgehalt des Blutes um 10 % des Sauerstoffvolumens erhöhen kann.

Paul Bert:

I. Hund, kuraresiert. Künstliche Atmung.

1. 16 Atemzüge pro Minute: O_2 % 19,7,
2. 70 „ „ „ O_2 % 20,7.

---

1) Compt. rend. Ac. t. 112 p. 288. 1891.

II. Hund, ruhig . 18,6 % O_2,
„ unruhig 19,4 % O_2.

III. Hund, normal atmend . 11,7 % O_2.
NH_3 vor Nase gehalten 12,4 % O_2,

IV. Normale Atmung . . . . 15,1, 16,0, 19,8 % O_2,
Nach Anlegung einer Trachealkanüle 20,3, 23,4, 21,5 % O_2.

V. Hund, nüchtern . . . . 22,5 % O_2,
„ während Verdauung 20,2 % O_2.

Geppert und Zuntz: Tab. XXI.

O_2 % in Ruhe	in sensibler Erregung,
18,31	20,78,
20,22	20,26.

Der Grund liegt darin, dass die Alveolarluft der Atmosphäre ähnlicher wird, und dass die in Ruhe atelektatischen Lungenteile ventiliert werden.

Man wird also entweder nach Geppert und Zuntz jede Erregung ausschliessen müssen oder bei der Blutentnahme jedes Mal durch sensible Reizung (Anspritzen mit heissem Wasser) für maximale Durchlüftung Sorge zu tragen haben.

Diese Schwierigkeiten umgeht man ganz, wenn man das Blut vorher defibriniert und, wie Loewy es für Bestimmung des Schlagvolumens u. s. w. des Menschen getan, im Tonometer bei 38° C. mit verschiedenen Sauerstoffgemengen (etwa Luft und zweitens 15 % Sauerstoff) schüttelt und sodann durch Ferricyankaliumentgasung die Aufnahmefähigkeit gegenüber verschiedenen Sauerstoffdrucken ermittelt. Diese Art des Vorgehens dürfte für Fragen der menschlichen Pathologie am empfehlenswertesten sein.

Es wird weiterhin Sache des Einzelnen sein, ob er die Ungleichheiten in der Sauerstoffentwicklung mit Ferricyankalium in den Kauf nehmen oder die maximale Sauerstoffaufnahme durch Kohlenoxydsättigung prüfen will, wobei jede „Zehrung" wegfällt.

Endlich soll hier nur noch erwähnt werden, dass die Ferricyankaliumreaktion mit Oxy- oder Kohlenoxydhämoglobin sich am einfachsten nach Hüfner und v. Zeynek erklärt, wenn man für Methämoglobin die Formel $Hb{<}^{OH}_{OH}$ annimmt. Auf einige Konsequenzen dieser Auffassung und weitere Beobachtungen über die Met-

hämoglobinbildung wird in Kürze in einer besonderen Arbeit näher eingegangen werden.

Bezüglich der Einzelresultate, die in der vorliegenden Arbeit enthalten sind, möge zum Schluss nochmals zusammenfassend erwähnt werden, dass

1. die Dissoziationskurve von Hundeblut in zwei in diesem Sinne verwerteten Versuchen fast genau so verlief, wie sie von Loewy und Zuntz kürzlich beschrieben wurde, entgegen dem von Hüfner beobachteten Verlauf;

2. in drei Versuchen die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes je nach der Tiefe der Atmung zwischen 91—100 % gefunden wurde;

3. in Übereinstimmung mit Pflüger's Beobachtung die Sauerstoffzehrung des Blutes nach Austritt aus dem Gefäss bei verschiedenen Individuen äusserst verschieden verläuft und innerhalb weiter Grenzen in vorher nicht bestimmbarer Weise schwankt;

4. mehrfach ein während 24 Stunden und sogar länger bei niederer Temperatur aufbewahrtes Blut noch normale Sauerstoffbindung zeigte. Auch hier fanden sich dieselben Schwankungen wie bei der Sauerstoffzehrung.

Anhang.

Beispiele zur Berechnung der Versuche.

I. Versuch vom 22. Januar 1903.

Teckel, Gewicht 12,880 kg.

Um 11 h 40′ wird die Art. fem. vermittelst Glaskanüle mit einer T-Leitung von der gleichen Weite wie die Kanüle verbunden. Dieselbe führt erstens zu dem Schwanzhahn des Apparates, zweitens zu einem in gleicher Höhe wie der Apparat stehenden Tourniquet von fünf Röhren, jede etwa 200 ccm fassend. Die Röhren sowie die Leitung sind bis an die Kanüle heran mit Quecksilber gefüllt. Vermittelst Schraubenklemmen kann die Zufuhr an den verschiedenen Stellen der Leitung reguliert werden. Zwischen T-Teilung und Apparat befindet sich ein in 8° kaltem Wasser stehendes U-Rohr. Dauer der Einfüllung in den Apparat 30″, in die erste Röhre gleichfalls 30″, in zwei andere Röhren 1′ 30″. In den Röhren wird das

Blut durch Schütteln mit Quecksilber ohne Luftzutritt defibriniert. Weiteres siehe vorher (Tab. III Versuchsreihe 3a).

Berechnung.

Blut-Probe direkt aus der Arterie.

Abgelesener Stand des Wassers in Bürette *B*	Stand in *B*, korrigiert	Abgelesener Stand des Wassers in Bürette *TB*	Stand in *TB*, korrigiert	H_2O Temp. °	Zeit h ′	Barom. mm
2,11	2,13	3,00	3,06	11,6	11 30	—

Nach der Bluteinfüllung und sofortigem Einfliessenlassen in das Schüttelgefäss sowie Mischung mit Ferricyankaliumlösung:

Abgelesener Stand des Wassers in Bürette *B*	Stand in *B*, korrigiert	Abgelesener Stand des Wassers in Bürette *TB*	Stand in *TB*, korrigiert	H_2O Temp. °	Zeit h ′	Barom. mm
6,54	—	3,20	—	12	12 05	766,9
6,90	—	3,29	—	—	12 30	—
6,90	—	3,31	—	—	12 36	—
6,98	—	3,35	—	—	12 51	—
7,01	7,10	3,36	3,43	—	12 55	—
7,06	—	3,39	—	—	12 59	—

O_2 entwickelt . . 7,10 — 2,13 = 4,97 ccm

Ausdehnung in *TB* 3,43 — 3,06 = 0,37 „

O_2-Bildung . . . . 4,60 ccm (Wert *a* in Tab. II.)

I. Korrektur für physikalische Absorption in der Blutlösung im Apparat: (Wert. b in Tab. II).

Die im Schüttelgefäss enthaltene Luftmasse = 145 ccm bestand vor der Sauerstoffentwicklung aus 21 % und 79 % Stickstoff. Es kamen hinzu 4,60 ccm Sauerstoff.

100 ccm enthalten also 3,2 ccm Sauerstoff mehr als vorher.

Der Absorptionskoeffizient des Sauerstoffs gegenüber dem des Stickstoffs ist bei gleicher Temperatur um 0,94 ccm grösser; d. h. es sind gegenüber der vorher in der Blutlösung absorbierten Stickstoffmenge auf 100 ccm Gas 0,94 ccm mehr absorbiert, somit für 3,2 ccm 0,030 ccm, die demnach zu der entwickelten Sauerstoffmenge hinzuzurechnen sind. Also: 4,60 + 0,03 = 4,63 ccm (Wert c. der Tab. II).

II. Korrektur für Kaliberänderung der Blutkugel bei Füllung mit warmem Blut. (Näheres siehe früher S. 551 und 552.) Auf der Kurve entspricht

36° 31,9,
12° 17,1,
Differenz 14,8 cm der Kapillare 7 des Apparats.

1,0 cm entspricht nach der Kalibrierung 0,0093 ccm, also 14,8 = 0,138 ccm. Diese Menge befand sich weniger in der Kugel als bei der Kalibrierung, die bei etwa 12° stattfand und 21,221 ccm ergab. Also angewandte Blutmenge: 21,083 ccm.

log. 4,63	66539
Reduktion 0°, 760 mm. Landolt-Börnstein, Tab. 22, für 11,8 und 766,9 mm	97874
	64413
log. 21,083	32393
	32020 = **20,902** % O_2

(Wert d der Tabelle II).

III. Korrektur, die physikalisch im Blut absorbierte Menge Sauerstoff betreffend, welche bei der Ferricyankaliumreaktion nicht in Freiheit gesetzt wird (wohl aber in der Gaspumpe!).

Bar. abzüglich H_2O-Tension bei Körpertemperatur 37° 766,9—49,3	717,6	85588
Wahrscheinliche Sauerstoffspannung in der Alveolenluft	ca. 16 %	20412
Absorptionskoeffizient des O_2 in Blut bei 37°, für Wasser 2,34, davon ab $^1/_{10}$ für Blut	2,11	32428
	$^1/_{760}$	11919
		Sa. 50347

= 0,319 ccm O_2 physikalisch absorbiert (siehe Wert e der Tabelle II),

20,902 % O_2 war die entwickelte Sauerstoffmenge,

Endresultat **21,221** % O_2 sind im arteriellen Blut enthalten.

Korrektur I und III ist bei jedem Versuch, Korrektur II natürlich nur bei Einfüllung von Blut auszuführen, dessen Temperatur erheblich von 12—15° abweicht.

II. Protokoll einer der Analysen vom 15. Mai 1908 (Tab. II. Nr. 18).

Ganz frisches defibriniertes Hundeblut. Schüttelung mit Luft. Bestimmung gleichzeitig im Apparat und in der Blutgaspumpe.

1. Bestimmung im Ferricyankalium-Apparat (3. Probe).

Abgelesener Stand des Wassers in Bürette *B*	Stand in *B*, korrigiert	Abgelesener Stand des Wassers in Bürette *TB*	Stand in *TB*, korrigiert	H_2O Temp. °	Zeit h ′	Barom. mm
2,10	—	1,40	—	—	4 05	766,55
2,17	—	1,45	—	—	4 15	—
2,20	2,23	1,47	1,49	18,5	4 20	—
7,35	—	1,55	—	—	4 53	—
7,37	—	1,57	—	—	5 03	—
7,45	—	1,58	—	—	5 28	—
7,46	7,56	1,59	1,61	—	5 38	—
—	5,33	—	0,12 = 5,11 ccm entwickelte Menge O_2			

Korrektur I. 0,033 ccm. Demnach gesamte entwickelte Sauerstoffmenge = 5,143 (*c* der Tabelle II).

log 5,143	71 122
Reduktion auf 0° C. 760 mm. Landolt-Börnstein, Tab. 22, für 18,5° und 766,55 mm	96 472
	67 594
Kaliber der Blutkugel 21,221	32 677
	34 917 = 22,344 % O_2.

Korrektur III. Physikalische Absorption.

Bar. abzüglich der Wasserdampftension bei Schütteltemperatur (Zimmer-Temperatur = 21° C.)	745,6	87 251
O_2-Gehalt der Schüttelluft (Atmosph. Luft)	20 %	30 103
Absorptionskoeffizient des O_2 bei 21° C., für Wasser 3,081—1/10 für Blut: 0,308 . .	2,773	44 295
	760	11 919
		73 568
		= 0,544 ccm

Endresultat **22,888 % O_2** im Blut.

2. Bestimmung in der Pumpe (3. Probe).
Angewendete Blutmenge 24,485 ccm.
Analysenrohr XII. Analyse im Apparat von Loewy.

	ccm	ccm	in Prozent des Blutvolumens
Gesamtgas	11,049	2,721	11,11 CO_2
O + N	8,3279	6,6848 O_2	27,302 O_2
N Kupferabsorption .	1,6431		
	6,711 N %		
Bei 20,4° C. (Schütteltemp.) phys. absorb. in Wasser N 1·580 —¹/₁₀ : 0,158 . . .	1,422 N %		
N eingedrungen (aus Luft von aussen) .	5,289 N % entsprech. 1,400 O_2 eingedrungen		
	Resultat 25,902 % O_2 im Blut.		

(Aus dem physiol. Institut der kgl. ung. Franz Joseph-Universität in Kolozsvár.)

Über die Molisch-Udránszky'sche α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction.

Von

Dr. **B. Reinbold,**
Assistent des physiologisch-chemischen Instituts.

(Mit 3 Textfiguren.)

Inhalt.

I. Einleitung.

Im Jahre 1886 hat Molisch (16) die Beobachtung gemacht, dass Zuckerlösungen, mit α-Naphtol und concentrierter Schwefelsäure versetzt, sich tief violett, mit Thymol und Schwefelsäure versetzt, sich zinnober-, rubin- resp. carminrot färben. Er hielt diese Reactionen ausschliesslich für Zucker charakteristisch, betonte jedoch zugleich, dass andere Kohlehydrate und Glykoside, aus welchen durch Mineralsäuren Zucker abgespalten wird, auf Grund dieser Spaltung mit α-Naphtol oder Thymol und Schwefelsäure die gleichen Farbenreactionen geben. Er fand weiterhin, dass diese Reactionen mit normalem Menschenharn in sehr ausgesprochener Weise gelingen, und auf Grund dieser Beobachtung äusserte er sich mit voller Bestimmtheit dahin, dass der normale Menschenharn Zucker enthält.

Obwohl anderweitige Arbeiten die Richtigkeit dieser Annahme später bestätigten, so wurde doch gegen Molisch's Ansicht von manchen Seiten Widerspruch erhoben. Einerseits war nämlich das

Wesen dieser Farbenreactionen noch unbekannt geblieben, andererseits aber stellte es sich heraus, dass die fraglichen Reactionen ausser mit Zucker und solchen Verbindungen, welche unter der Einwirkung von Säuren Zucker liefern, auch noch mit anderen Substanzen gelingen. So wurde von Seegen (26) nachgewiesen, dass selbst vollständig reine Eiweisspräparate diese Reactionen geben. Molisch empfahl dann in seiner zweiten Publication die Verwendung von Salzsäure an Stelle der Schwefelsäure und wies zugleich auf die Unterschiede hin, welche bei dieser Modification des Verfahrens zwischen den Reactionen der Eiweisskörper und denjenigen der Zuckerarten zu beobachten sind.

Der Forderung Seegen's, dass es behufs der Verwertung der Molisch'schen Reactionen nötig wäre, die als Grundlage der Reactionen dienenden chemischen Processe zu kennen, haben alsbald die Untersuchungen v. Udránszky's (31) insoferne entsprochen, als sie zeigten, dass die Molisch'schen Reactionen gleichfalls zu den Furfurolreactionen zu zählen sind. Diese Reactionen gehören somit in die Gruppe der Pettenkofer'schen Gallensäurereaction und der Ihl'schen (12) Reaction auf Cellulose u. s. w.

Diese Reactionen sind ungemein scharf. In dieser Beziehung kann man in den schon recht weit zurückliegenden und wenig berücksichtigten Arbeiten von Bence Jones (1) recht bemerkenswerten Angaben begegnen. Dieser Forscher fand nämlich, dass die Grenze der Empfindlichkeit der Pettenkofer'schen Reaction als einer Zuckerreaction bei einer 0,4 %igen Traubenzuckerlösung liegt. Nahm er von dieser Lösung einen Tropfen zur Reaction, so konnte er in dieser Weise 0,2 mg Traubenzucker noch nachweisen. Molisch (16) konnte selbst mit 0,01 mg Traubenzucker noch seine Farbenreactionen erhalten. v. Udránszky (31) richtete sich nach dem farbigen Ring, welcher an der Berührungsfläche der Schwefelsäure und der wässerigen Flüssigkeit entsteht, und fand, dass in 0,5 ccm Lösung 0,028 mg Traubenzucker auf diese Weise noch sicher zu erkennen sind. Luther (14), Roos (20) und Treupel (30) erhielten mit 0,01—0,02 %igen Traubenzuckerlösungen, d. h. mit 0,005—0,01 mg Traubenzucker, noch positive α-Naphtol-Schwefelsäure-Reactionen. Bei meinen vorläufigen Versuchen, welche ich nach den Vorschriften Treupel's ausführte, fand ich zunächst, dass die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction die von den letztgenannten Autoren angegebene Schärfe besitzt.

später stellte es sich jedoch heraus, dass die Empfindlichkeit der Reaction durch entsprechende Modificationen des Verfahrens noch weiter gesteigert werden kann.

Die Molisch-Udránszky'sche Reaction ist infolge ihrer bedeutenden Empfindlichkeit nicht nur zum qualitativen Nachweis von Spuren von Kohlehydraten bezw. furfurolliefernden Substanzen geeignet, sie kann auch bei der quantitativen Abschätzung selbst minimaler Mengen solcher Substanzen gute Verwendung finden. v. Udránszky (31) hat diese Reaction zunächst zu klinischen Zwecken, zur Unterscheidung von normalen und diabetischen Harnen empfohlen; später hat er (32) dann auf derselben Grundlage eine Methode der Abschätzung des Gesammt-Kohlehydratgehaltes vom Harn ausgearbeitet. Diese Methode fand mit gewissen Abänderungen bei späteren, auf den Kohlehydratgehalt normaler und diabetischer Harne bezüglichen Untersuchungen von Luther (14), Roos (20), Treupel (30), und von Posner und Epenstein (19) Verwendung.

Die auf die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction gegründete quantitative Methode stimmt im Wesentlichen mit anderen colorimetrischen Verfahren überein. Die zu untersuchende Lösung wird so weit verdünnt, bis wir zur Empfindlichkeitsgrenze der Reaction gelangen, welche unter den gegebenen Bedingungen einer Kohlehydratlösung von bestimmter Concentration entspricht, oder es wird die Verdünnung der zu prüfenden Lösung nur so weit getrieben, bis die Farbenreaction der verdünnten Lösung ebenso intensive ausfällt wie diejenige einer Stammlösung von bekanntem Kohlehydratgehalt. Aus dem Grade der Verdünnung kann dann der Kohlehydratgehalt der ursprünglichen zur Prüfung verwendeten Lösung leicht berechnet werden. Dieses Verfahren weist jedoch ausser den gemeinsamen Nachteilen der colorimetrischen Methoden auch noch besondere Schwierigkeiten auf. Unter diesen ist besonders die ungemein grosse Empfindlichkeit der Reaction zu nennen, der zufolge die zu prüfende Lösung meistens in sehr beträchtlichem Grade verdünnt werden muss, um gehörig helle, mit einander vergleichbare Färbungen zu erhalten. Durch diesen Umstand wird der wahrscheinliche Fehler der Bestimmung bedeutend vergrössert, da schon ganz geringfügige Abweichungen in den Versuchsbedingungen oder ganz minimale Verunreinigungen (Staubteilchen, Wollfasern u. s. w.) auf den Grad der Färbung von Einfluss sein können. Trotz dieser Schwierigkeiten kann man jedoch

bei sorgfältiger Ausführung der einzelnen Proben ziemlich genaue Resultate erzielen.

Es lässt sich jedoch fragen, wie diese Resultate zu verwerten sind? Die Furfurolbildung wird gewöhnlich ebenso wie die Reductionsfähigkeit auf Traubenzucker bezogen, obwohl wir wissen, dass die so erhaltenen Werte, falls keine reine Traubenzuckerlösungen untersucht werden, den tatsächlich vorhandenen Mengen von reducierenden oder Furfurol liefernden Substanzen nie genau entsprechen. Das Ergebniss der Untersuchung bedeutet also nichts anderes, als dass die geprüfte Lösung unter den gegebenen Versuchsbedingungen ebensoviel Furfurol liefert wie ein gewisses Volum der Stammlösung bezw. wie eine gewisse Quantität des Kohlehydrats (Traubenzucker), welches dem Vergleiche zur Grundlage dient. Aus diesem Resultate wäre die Concentration der untersuchten Lösung genau zu berechnen, wenn diese nur eine, und zwar uns bekannte furfurolbildende Substanz enthielte. Sobald sich aber mehrere solche Stoffe in der zu untersuchenden Lösung befinden, wird die Bestimmung unsicher, indem die verschiedenen furfurolbildenden Substanzen diese Eigenschaft nicht im gleichen Grade besitzen. Wir können auch nicht behaupten, dass die Versuchsbedingungen, welche für die Abspaltung des Furfurols aus einem gewissen Kohlehydrat günstig sind, auch bei dem Arbeiten mit anderen Kohlehydraten ebenso günstig sein werden. Andererseits sind die von verschiedenen Autoren erzielten Resultate, wenn sie unter nur einigermassen abweichenden Bedingungen ihre Versuche ausführten, kaum mit einander zu vergleichen, da wir den Einfluss nicht kennen, welchen der Unterschied in den Versuchsbedingungen auf das Endergebniss der Reaction gehabt haben konnte.

Die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction verdient jedoch trotz dieser Mängel und Schwierigkeiten Beachtung, weil sie infolge ihrer Empfindlichkeit derzeit allein zur Abschätzung des Gehaltes an Kohlehydraten resp. furfurolbildenden Substanzen solcher Lösungen geeignet ist, welche, wie z. B. auch der normale Menschenharn, an den genannten Substanzen sehr arm sind. Bei Untersuchung des Gesammtkohlehydratgehaltes vom normalen Menschenharn darf man sich keineswegs mit einseitigen Beobachtungen begnügen; die Prüfung muss sich möglichst auf alle Eigenschaften der Kohlehydrate erstrecken.

Die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction gewann noch an Bedeutung durch den Befund, dass Pentosen, welche unter der Einwirkung von

Säuren reichlich Furfurol abspalten, im tierischen Organismus sehr verbreitet sind. Seitdem es Salkowski (22, 24) gelang, im menschlichen Harn Pentose nachzuweisen, liegen bereits zahlreiche Arbeiten über den Pentosengehalt normaler und pathologischer Harne vor. Ebstein (7) führte den Nachweis, dass nach der Einnahme sehr geringer Mengen von freien Pentosen dieselben im Harne teilweise vorzufinden sind. Bendix (2) fand, dass nach dem Genuss von pentosehaltigen Vegetabilien Pentosen — obwohl in kleinen Mengen — in den Harn gleichfalls übergehen; dagegen gelang nicht der Nachweis von Pentosen mit den derzeit zur Verfügung stehenden Reactionen im Harn, welcher nach dem Genuss pentosereicher Speisen tierischen Ursprungs zur Ausscheidung kam. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass die furfurolbildende Fähigkeit des normalen Harns zum Teil vielleicht gleichfalls auf Pentosen zurückzuführen ist.

Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit der Frage, ob der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction wirklich die Bedeutung einer allgemeinen Kohlehydratreaction zukommt — und weiter, da noch verschiedene Momente beim Zustandekommen der Reaction unerklärt sind —, schien eine genauere Prüfung der Versuchsbedingungen nicht überflüssig zu sein. Ein besonderes Interesse hatte speciell die eingehendere Untersuchung des von Luther beobachteten Unterschiedes in den Spectralerscheinungen der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers und der des Furfurols.

Die Intensität, ja auch der Ton der Verfärbung, welche beim Vermengen von Furfurol- oder Kohlehydratlösungen mit α-Naphtol- und Schwefelsäure entsteht, zeigen je nach der Ausführungsweise der Reaction nicht unbedeutende Unterschiede. Die Farbenreaction wird ausser der Menge und der Concentration des Furfurols, resp. der furfurolliefernden Lösung, auch durch die Menge und die Concentration der angewandten Schwefelsäure sowie auch durch die Art der Vermengung oder durch die Grösse der sich hierbei entwickelnden Wärme, ferner durch die Menge des angewandten α-Naphtols, durch die Form, in welcher diese Verbindung bei der Reaction Verwendung findet, und schliesslich auch durch die Reihenfolge, in welcher die Reagentien mit einander gemischt werden, beeinflusst. Um die zur Bildung der charakteristischen Färbung günstigsten Versuchsbedingungen feststellen zu können, habe ich den Einfluss dieser Factoren je einzeln geprüft. Es ist schon im Voraus anzunehmen, dass die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction der Kohlehydrate in zwei

Phasen vor sich geht. Die erste Phase besteht in der Abspaltung von Furfurol unter der Einwirkung der Schwefelsäure, die zweite in der Bildung des Farbstoffes. Um zu entscheiden, ob Abänderungen der Versuchsbedingungen auf die erste oder auf die zweite Phase oder auf beide einen solchen Einfluss ausüben können, welcher sich im Endresultat der Reaction bemerkbar macht, müssen beide Phasen einzeln für sich geprüft werden. Da nun die Reaction eigentlich durch die Bildung des Farbstoffes erkennbar wird, wurde mit der Prüfung der zweiten Phase, und zwar unter Verwendung reiner Furfurollösungen, begonnen.

II. Die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols.

Über den Einfluss der Menge der zur Reaction verwendeten Schwefelsäure und der Erwärmung des Reactionsgemisches.

Molisch (16) empfahl, 0,5—1,0 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit nach Zusatz von α-Naphtol mit der gleichen oder mit der doppelten Menge concentrierter Schwefelsäure zu vermengen. v. Udránszky (34) schichtete je etwa 1 ccm concentrierter Schwefelsäure unter je 0,5 ccm der wässerigen Flüssigkeit und beobachtete den farbigen Ring an der Berührungsfläche beider Flüssigkeiten. Luther (14) verdünnte je einen Tropfen der Traubenzuckerlösung mit 0,5 ccm Wasser, schichtete dann je 1 ccm concentrierter Schwefelsäure unter die Flüssigkeit und beobachtete den farbigen Ring; in einzelnen Fällen jedoch schüttelte er die Flüssigkeiten durch und prüfte die Farbe des Gemisches. Roos (20) folgte Luther's Vorschriften, richtete aber seine Aufmerksamkeit nur auf den farbigen Ring. Treupel (30) dagegen legte auf die bei der Vermengung der wässerigen Flüssigkeit und der Schwefelsäure auftretende Farbe des Gemisches das Hauptgewicht und berücksichtigte den farbigen Ring nur nebensächlich. Diese Anordnung des Versuches erforderte selbstverständlich ein genaues Einhalten des Verhältnisses zwischen den Mengen der wässerigen Flüssigkeit und der Schwefelsäure. Dem entsprechend betonte auch Treupel ganz ausdrücklich, dass bei Versuchen, wo aus der Intensität der Färbung quantitative Schlüsse gezogen werden sollen, nicht etwa 0,5 ccm Wasser und etwa 1 ccm Schwefelsäure, sondern genau 0,5 ccm Wasser und genau 1 ccm Schwefelsäure genommen werden müssen. Die Quantität der zur

Prüfung gelangenden Lösung hat er bei seinen Versuchen durch Zählen der Tropfen bestimmt.

Luther und Roos, besonders aber Treupel, haben es hervorgehoben, dass bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers die bei dem Vermischen der wässerigen Flüssigkeit mit der Schwefelsäure sich entwickelnde Wärme für die Abspaltung des Furfurols aus dem Traubenzucker notwendig ist. Sie machen aber keine Erwähnung von dem Einflusse, welcher durch die Erwärmung des Reactionsgemisches, resp. durch den Säuregehalt desselben, auf die Bildung des Farbstoffes ausgeübt wird.

Bei meinen Versuchen[1]) habe ich zunächst je 1 ccm einer wässerigen Furfurollösung, welche in 1 ccm 0,01 mg Furfurol enthielt, mit je vier Tropfen einer 5 %igen methylalkoholischen α-Naphtollösung versetzt, unter das Gemenge je 0,8, 1,0, 1,2, 1,5, 2 bezw.

---

1) Die bei diesen Versuchen verwendete 0,01 %ige Furfurollösung wurde mit zweimal destilliertem, wasserklarem Furfurol von 1,1660 specifischem Gewicht (bei 15° C.) bereitet. Bei den späteren Versuchen kamen 0,01—0,05 %ige Traubenzuckerlösung zur Verwendung, welche mit aus Methylalkohol umkrystallisiertem Traubenzucker (von bekanntem Wassergehalt) bereitet wurden. Die zu den einzelnen Proben nötigen Mengen dieser Lösungen wurden mit Hülfe kleiner, in 0,02 ccm geteilter, genau calibrierter Buretten abgemessen und mit zweimal destilliertem Wasser, welches gleichfalls mit Hülfe solcher Buretten abgemessen wurde, bis auf je 1 ccm verdünnt.

Die concentrierte Schwefelsäure (specifisches Gewicht bei 15° C.: 1,840) war von salpetersauren und salpetrigsauren Verbindungen sowie auch von furfurolbildenden Substanzen vollständig frei. Sie wurde stets mit Hülfe einer in 0,1 ccm geteilter Glashahnburette abgemessen. Das α-Naphtol (puriss. resublimat. aus einem Privatlaboratorium, und albiss. Merck) kam bei den ersten Versuchen in 5 %iger Lösung in Methylalkohol (puriss. pro analysi Merck) zur Verwendung. Diese Lösung habe ich in brauner Flasche aufbewahrt, welche mit einer heberartigen Tropfvorrichtung versehen war; sie wurde den Reactionsgemischen tropfenweise zugesetzt.

Die Farbenreactionen wurden stets in farblosen Probierröhrchen von gleicher Weite und Form angestellt. Bei der Vergleichung der einzelnen Proben wurde für die Gleichheit der Lichtbrechung besonders Sorge getragen. Die Proben wurden anfangs in auf- und durchfallendem Lichte über einer weissen Grundlage mit einander verglichen, später im durchfallenden Lichte in einer dunklen Nische, in welche das Licht nur durch eine mit weissem, durchscheinendem Filtrierpapier bedeckte, ungefähr 150 qcm grosse Öffnung hineindringen konnte. Da diese Einrichtung das von der Umgebung reflektierte farbige Licht überhaupt ausschliesst, so können auf diese Weise schon sehr geringe Unterschiede in der Intensität und im Ton der Farben ziemlich scharf erkannt werden.

3 ccm concentrierter Schwefelsäure geschichtet und die Flüssigkeiten dann ohne Kühlung durchgeschüttelt. Die mit 0,8 ccm Schwefelsäure angelegte Probe nahm eine blasse pfirsichblütenrote Farbe an, entfärbte sich aber wieder in kurzer Zeit. Bei Verwendung von 1 und 1,2 ccm Schwefelsäure trat dieselbe Farbe auf; im ersteren Falle ging sie jedoch in Gelb über, im letzteren wurde sie blasser, behielt aber den ursprünglichen Ton. Diese drei Proben waren trüb; die anderen aber, welche mehr Schwefelsäure enthielten, zeigten eine schöne glänzende Färbung, und zwar mit 1,5 – 2 ccm Schwefelsäure eine schöne himbeerrote Färbung, welche mit 2 ccm Schwefelsäure noch etwas dunkler ausfiel und auch beständiger war. Die Farbenreaction wurde bei Verwendung von 2,5—3 ccm Schwefelsäure nicht nur bedeutend schwächer als in den bisherigen Proben, sondern die Farbe zeigte auch einen anderen Ton, welcher am ehesten dem Fraiserot gleichgestellt werden kann.

Ich fand also, dass für die Bildung des Farbstoffes dasselbe Verhältniss der wässerigen Flüssigkeit und der Schwefelsäure (1:2) am günstigsten ist, in welchem dieselben mehr oder weniger genau auch von Anderen schon zur Reaction verwendet wurden. Nun sollte die Reaction unter strenger Beibehaltung dieses Verhältnisses eine Form erhalten, in welcher die beim Vermischen der Flüssigkeiten sich entwickelnde Wärme stets die gleiche Grösse habe.

Je 1 ccm derselben Furfurollösung (enthaltend 0,01 mg Furfurol) wurden unter energischer Kühlung mit je 2 ccm concentrierter Schwefelsäure gemischt, nachher mit den angegebenen Mengen der α-Naphtollösung versetzt und zwei Minuten lang im Glycerinbade von verschiedener Temperatur erhitzt. Die Reactionsgemische färbten sich in einigen Minuten schon ohne Erhitzen charakteristisch himbeerrot, sie waren jedoch trüb. Beim Erhitzen verschwand die Trübung; die Intensität der Farbe wurde jedoch nicht bedeutend gesteigert. Man konnte trotzdem beobachten, dass sie bei 65° C. ihren Höhepunkt erreichte. In der Farbenintensität der je zwei Minuten lang auf 65, 75, 85, 120, 130° C. erhitzten Proben war kein Unterschied zu beobachten. Diejenigen Proben aber, welche noch stärker erhitzt wurden, fielen blasser aus, und zeigten ausserdem einen gelblichen Farbenton, welcher mit der Steigerung der Temperatur mehr und mehr in den Vordergrund trat. Die Farbe der auf 160° C. erhitzten Probe war lichtbraun mit einer leichten rosenroten Tönung; das aufgekochte Reactionsgemisch zeigte dieselbe hellbraune Farbe,

welche die nur mit α-Naphtol aufgekochte Schwefelsäure von derselben Concentration aufwies.

Wurden noch verdünntere Furfurollösungen zu den Proben genommen, so färbten sich die Gemische nur langsam und schwach. Infolgedessen war es auch besser zu beobachten, dass die Färbung erst bei 50 – 70 ° C. vollständig wird.

Über den Einfluss der Menge des angewandten α-Naphtols und der Art seiner Anwendung.

Die bisherigen Angaben über die Menge des bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction zu verwendenden α-Naphtols sind wenig genau und übereinstimmend. Molisch (16) schrieb einen Zusatz von zwei Tropfen einer 15—20 %igen alkoholischen α-Naphtollösung zu 0,5—1 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit vor.

v. Udránszky versetzte je 0,5 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit mit je zwei Tropfen einer 15 %igen (31) oder einer kalt gesättigten (32) alkoholischen α-Naphtollösung. Luther (14) und Roos (20) gaben zu derselben Menge der wässerigen Flüssigkeit je einen Tropfen einer 10 %igen, mit Chloroform bereiteten α-Naphtollösung. Treupel (30) löste das α-Naphtol anstatt in Chloroform in Methylalkohol auf, da es nicht immer gelingt, von der chloroformigen Lösung nur einen Tropfen abzumessen; wenn aber zwei oder drei Tropfen der α-Naphtollösung sich an der Reaction beteiligen, so wird dieselbe dadurch abgeändert. Salkowski (21), der die Reaction nur zu qualitativen Zwecken verwendete, machte bei seinen Versuchen von einer 10 %igen alkoholischen oder methylalkoholischen α-Naphtollösung Gebrauch. Sämmtliche Autoren versetzten die wässerige Flüssigkeit schon vor dem Zusatz der Schwefelsäure mit α-Naphtol.

Meine Versuche zeigten, dass das Reactionsgemisch sich viel schöner, glänzender und dabei auch intensiver färbt, wenn die wässerige Furfurollösung zunächst unter Kühlung mit der Schwefelsäure vermischt und erst nachher mit α-Naphtol versetzt und mässig — bis auf 50—70 ° C. — erhitzt wird. Aus diesem Grunde ordnete ich die Versuche zur Ermittelung der günstigsten Menge des zu verwendenden α-Naphtols, das vorher erwähnte Verhältniss zwischen der wässerigen Flüssigkeit und der Schwefelsäure stets beibehaltend, folgendermassen an:

Je 1 ccm der wässerigen Lösung, welche 0,002, 0,008, 0,010 resp. 0,012 mg Furfurol enthielten, wurden unter Kühlung mit je 2 ccm concentrierter Schwefelsäure vermischt[1]).

Die kalten Gemische wurden dann mit einem bis sechs Tropfen einer 5 %igen methylalkoholischen α-Naphtollösung versetzt und im Wasserbade einige Minuten auf 50—60 ° C. erhitzt. Die Versuche führten zu dem Ergebniss, dass die gleiche Mengen von Furfurol enthaltenden Proben unter den gegebenen Bedingungen mit zwei bis drei Tropfen der α-Naphtollösung die intensivste Färbung gaben; es war aber schon beim Zusatz von drei Tropfen der α-Naphtollösung in einigen Fällen ein gelblicher Ton der Färbung zu beobachten. Beim Zusatz von vier bis sechs Tropfen der α-Naphtollösung wurde der gelbliche Farbenton bedeutend stärker, dagegen nahm die Intensität der charakteristischen Färbung, derjenigen der ebensoviel Furfurol, aber weniger methylalkoholische α-Naphtollösung enthaltenden Gemische gegenüber, erheblich ab. Manchmal machte sich schon bei Verwendung von zwei Tropfen der a-Naphtollösung eine gelbliche Färbung der Proben bemerkbar, besonders, wenn dieselben mit den nur einen Tropfen der α-Naphtollösung enthaltenden, mehr violett gefärbten Proben direct verglichen wurden. Die dem Furfurolgehalt der Reactionsgemische entsprechenden Unterschiede der Farben traten jedoch bei den ersteren deutlicher hervor.

Der gelbliche Farbenton, welcher bei Anwendung von zwei Tropfen der α-Naphtollösung zu beobachten war, wirkte bei sehr verdünnten Furfurollösungen (0,002 mg in 1 ccm) störend. Ausserdem verblassten diese farbigen Gemische viel rascher als diejenigen, welche nur je ein Tropfen der α-Naphtollösung enthielten. Diese bei Verwendung überschüssiger methylalkoholischer α-Naphtollösung auftretende Erscheinung kann nicht nur auf eine Wirkung des Überschusses von α-Naphtol, sondern auch auf die des Lösungsmittels zurückgeführt werden. Es zeigte sich nämlich, dass einige Tropfen des von Merck bezogenen reinsten Methylalkohols, mit 1 ccm Wasser verdünnt, mit 2 ccm Schwefelsäure vermischt und nach dem Zusatz von einigen ganz kleinen α-Naphtolkrystallen auf 50—60 ° C. erhitzt,

1) In einigen Fällen wurden grössere Mengen der Furfurollösung unter sorgfältigster Kühlung mit dem doppelten Volum concentrierter Schwefelsäure gemischt. Von dieser Mischung wurden dann die zu den einzelnen Proben nötigen Mengen abgemessen und mit Schwefelsäure derselben Concentration bis auf 3 ccm verdünnt.

eine blassgelbe Farbenreaction gaben. Dementsprechend zeigten auch die Furfurolreactionen, welche mit methylalkoholischer α-Naphthollösung angestellt wurden, einen gelblichen Ton im Vergleich zu jenen, bei welchen krystallinisches α-Naphtol verwendet wurde. Die Reaction erfuhr übrigens durch den Zusatz des Methylalkohols auch noch in anderer Hinsicht eine Störung. Die Reactionsgemische färbten sich nämlich bei Anwendung von gleichen Mengen krystallinischen α-Naphtols bei weitem weniger intensiv, wenn den Proben auch noch einige Tropfen Methylalkohol zugesetzt wurden [1]).

Die Versuche konnten nicht auf die Klärung der Frage ausgedehnt werden, ob dieser störende Einfluss dem Methylalkohol selbst zukommt oder nur auf eine Verunreinigung desselben zurückzuführen ist. Wiederholtes Abdestillieren des Methylalkohols ergab kein in dieser Hinsicht besser verwendbares Präparat.

Der Methylalkohol hat als Lösungsmittel des α-Naphtols übrigens noch andere Nachteile. Man kann nämlich das α-Naphtol in methylalkoholischer Lösung nicht leicht genau dosieren; der Methylalkohol verdampft sehr rasch, und die Lösung gewinnt hierdurch eine höhere, nicht mehr entsprechende Concentration. Nicht weniger unangenehm ist auch die Eigenschaft der methylalkoholischen α-Naphtollösung, dass sie in der Umgebung der Mündung des Tropfapparates sehr leicht auskrystallisiert und dieselbe auch verstopfen kann.

Um diese Übelstände beseitigen zu können, suchte ich nach anderen Lösungsmitteln resp. nach einer anderen Form der Anwendung des α-Naphtols. Es zeigte sich, dass das α-Naphtol sehr leicht zu behandeln und genau zu dosieren ist, wenn man es durch Lösen in Natronlauge in α-Naphtol-Natrium überführt [2]). Um die

---

1) Nach Treupel (30) soll der Methylalkohol vor seiner Anwendung als Lösungsmittel des α-Naphtols nach v. Udránszky's Vorschrift geprüft werden, ob er mit Furfurol und Schwefelsäure keine Färbung gibt. Es ist aus dem Mitgeteilten ersichtlich, dass diese Methode der Prüfung, welche übrigens v. Udránszky zu einem ganz anderen Zwecke benutzte, nicht genügt.

2) Es ist mir nicht gelungen, das α-Naphtol-Natrium nach den Vorschriften von Bischoff (4) rein zu gewinnen; ich erhielt nur braune, klebrige, nichtkrystallisierbare Substanzen. Darum bereitete ich dann meine α-Naphtol-Natriumlösung in der Weise, dass ich reines, sehr fein gepulvertes α-Naphtol in der zur Lösung genau nötigen Menge Natronlauge auflöste. Aus der Gleichung:

$$C_{10}H_7(OH) + NaOH = C_{10}H_7ONa + H_2O$$

lässt sich leicht berechnen, dass zur Bereitung von 10 ccm einer 1%igen α-Naphtol-Natriumlösung 0,086 g α-Naphtol und 10 ccm 0,234% iger Natron-

zur Reaction nötige Quantität der α-Naphtol-Natriumlösung zu ermitteln, wurden gleiche Mengen von einem Gemisch wässeriger Furfurollösung und Schwefelsäure (1:2) mit verschiedenen Mengen der verschieden concentrirten α-Naphtol-Natriumlösungen versetzt[1]).

Die Gemische färbten sich beim Erhitzen auf 50—55° C. sehr schön himbeerrot. Die Intensität der Farbe schien bis zu einem gewissen Grade von der Menge des angewandten α-Naphtols abzuhängen. So war z. B. in Gegenwart von 0,00015—0,00288 mg Furfurol mit 0,06 ccm einer 1 %igen α-Naphtol-Natriumlösung eine intensivere Färbung zu erzielen als mit 0,02 ccm derselben Lösung. Dagegen war eine übermässige Steigerung des Zusatzes von α-Naphtol nicht vorteilhaft. Die mit den angegebenen Furfurolmengen bereiteten Reactionsgemische wurden beim Zusatz von mehr als 0,1 ccm der 1 %igen α-Naphtol-Natriumlösung trüb, indem ein Teil des α-Naphtols ungelöst blieb; sie färbten sich dabei weniger intensiv und nahmen unter Umständen schmutzige Farben an. Das Gemisch konnte jedoch in Anwesenheit von mehr Furfurol auch mehr α-Naphtol in Lösung halten. So erhielt ich z. B. in 0,03 mg Furfurol enthaltenden Proben selbst mit 0,002 g α-Naphtol-Natrium (in 1, 2 oder 3 %iger Lösung) klare, dunkel himbeerrot gefärbte Gemische. Die Reactionsgemische wurden nur beim Zusatz von noch grösseren Mengen des α-Naphtol-Natriums trüb; sie klärten sich jedoch beim Erhitzen auf 70—75° C. — falls die Trübung nicht zu stark war — völlig auf.

---

lauge notwendig sind. Die so bereitete Lösung ist beinahe farblos und zeigt nur eine schwache Opalescenz; sie reagiert stark alkalisch. Beim Titrieren mit Säure trübt sie sich noch bei alkalischer Reaction; neutrale Reaction tritt nur dann ein, wenn der zur Lösung des α-Naphtols verbrauchten Natronlauge äquivalente Säuremengen zugesetzt werden. Die Lösung wird auch vor Licht und Luft sorgfältigst geschützt, in kurzer Zeit braun und trüb; in einigen Tagen ist sie zu den Furfurolreactionen nicht mehr zu gebrauchen. Es ist daher zweckmässig, kleine Portionen von gepulvertem α-Naphtol, welche zur Bereitung von 3—5 ccm einer 1 %igen α-Naphtol-Natriumlösung hinreichen, im Voraus abzuwägen und dieselben in gut verschlossenen Glasröhrchen aufzubewahren. Diese Portionen sind dann kurz vor dem Gebrauch in den entsprechenden Mengen einer 0,234 %igen Natronlauge zu lösen.

1) Bei diesen Versuchen habe ich die zu den Proben verwendete α-Naphtol-Natriumlösung mit Hülfe einer in 0,02 ccm geteilten Pipette abgemessen. Da der Zusatz der alkalischen Flüssigkeit von der Schwefelsäure einen Teil in Salz überführte, so wurde bei einigen Versuchen diese Verminderung der Acidität durch einen Zusatz von entsprechenden Mengen Schwefelsäure corrigiert. Später wurde von dieser Correctur abgesehen, da sie sich belanglos erwies.

Schöne klare Farbenreactionen waren auch zu erhalten, wenn das α-Naphtol dem Reactionsgemisch nicht in gelöstem Zustande, sondern in Krystallform zugefügt wurde. Der Überschuss des α-Naphtols löst sich in diesem Falle nicht und kann nach der vollständigen Herausbildung der Reaction, wenn es behufs weiterer Untersuchungen nötig erscheint, durch Filtrieren entfernt werden. Da aber die genaue Dosierung des krystallinischen α-Naphtols mit Schwierigkeiten verbunden ist, so wird diese Form seiner Anwendung nur bei qualitativen Prüfungen zu empfehlen sein, während bei quantitativen Untersuchungen die Anwendung von α-Naphtol-Natriumlösung zweckmässiger erscheint.

Über den Einfluss des Sauerstoffes der Luft.

Von den Factoren, welche auf die α-Naphtol-Schwefelsäurereaction modificierend einwirken könnten, habe ich noch den Einfluss des Luftsauerstoffs geprüft. Dem Luftsauerstoff konnte um so mehr eine Rolle in der Bildung des Farbstoffes zugemutet werden, da Leuken (13) nachwies, dass einige Körper, z. B. manche Terpene, sich mit Furfurol nicht färben, während ihre sauerstoffhaltigen Derivate mit Furfurol Farbenreactionen geben. Andererseits hat de Chalmot (5) von den Condensationsproducten des Furfurols mit einigen Basen (Anilin-, Toluidin-, Benzyliden-Basen) gezeigt, dass dieselben erst durch die Einwirkung des Luftsauerstoffs in farbige Stoffe umgewandelt werden.

Um die Wirkung des Luftsauerstoffs zu prüfen, wurden in kleine Glasgefässe von geeigneter Form gleiche Quantitäten eines aus einem Teil wässeriger Furfurollösung und zwei Teilen concentrierter Schwefelsäure bestehenden Gemisches abgemessen; in einem anderen Teil des Gefässes wurden annähernd gleiche Mengen von krystallinischem α-Naphtol gebracht, und zwar in der Weise, dass das α-Naphtol mit dem Gemische von Furfurol und Schwefelsäure nicht in Berührung kam. Die Mündungen der Gefässe wurden zu Kapillarröhren ausgezogen. In der einen Reihe der Versuche wurde alsdann durch das Gemisch und durch das ganze Gefäss Wasserstoffgas durchgeleitet, welches vorher alkalische Pyrogallollösung und Chlorcalciumröhrchen passierte; in der anderen Reihe der Versuche liess ich durch das Gemisch mit Luft gemischten Sauerstoff strömen.

Nach 24 Stunden wurden die Kapillarröhren noch während der Strömung der Gase zugeschmolzen, die Gefässe alsdann behufs Ver-

mischen des α-Naphtols mit der Furfurollösung und der Schwefelsäure durchgeschüttelt und dann in ein Wasserbad von 65° C. getaucht. Sowohl die mit Wasserstoff wie auch die mit Sauerstoff behandelten Proben färbten sich in kurzer Zeit charakteristisch himbeerrot; auch die Intensität der Färbung beider Proben war annähernd die gleiche. Zwischen den Proben war nur insofern ein Unterschied zu beobachten, dass das mit Sauerstoff behandelte Gemisch schon nach einigen Stunden zu verblassen begann, wobei es auch einen bläulichen Farbenton annahm; dagegen zeigte das mit Wasserstoff behandelte Gemisch diese Veränderung seiner Farbe erst viel später.

Die Empfindlichkeit der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction.

Es ist schon aus dem bisher Mitgeteilten ersichtlich, dass das Endresultat dieser Reaction selbst durch verhältnissmässig geringfügige Abänderungen der Versuchsbedingungen wesentlich beeinflusst wird. Dieser Umstand tritt noch deutlicher zum Vorschein, wenn die Empfindlichkeitsgrenze der Reaction unter verschiedenen Bedingungen geprüft wird. Wurde je 1 ccm der wässerigen Furfurollösung mit einen oder zwei Tropfen der 5%igen methylalkoholischen α-Naphtollösung versetzt und mit 2 ccm concentrierter Schwefelsäure ohne Kühlung gemischt, so erhielt ich mit 0,002 mg Furfurol noch eine wohl erkennbare Farbenreaction. Mit 0,001 mg Furfurol hat das Gemisch dieselbe schmutzig grünlich-gelbe Farbe aufgenommen, welche sich auch bei der ohne Furfurolzusatz angestellten Controllprobe zeigte. Wenn aber das unter strenger Kühlung bereitete Gemisch der Furfurollösung und der Schwefelsäure erst nachträglich mit der α-Naphtollösung versetzt und dann mässig erhitzt wurde, so trat selbst mit 0,001 mg Furfurol noch eine charakteristische, obwohl nicht ganz reine Färbung ein, welche beim Vergleich mit der Controllprobe sehr gut zu erkennen war. Die Empfindlichkeit der Reaction liess sich bedeutend erhöhen, wenn unter sonst gleichen Bedingungen an Stelle der methylalkoholischen Lösung Krystalle von α-Naphtol benutzt wurden. Diesen Umstand hat schon Molisch (17) erkannt, indem er bei sehr verdünnten Traubenzuckerlösungen an Stelle der α-Naphtollösung krystallinisches α-Naphtol zur Reaction empfahl. Bei nachträglichem Zusatz von krystallinischem α-Naphtol erhielt ich mit 0,001 mg Furfurol noch

eine sehr gut ausgeprägte Farbenreaction; die Proben mit 0,00075 und 0,0005 mg Furfurol färbten sich blass, jedoch in entschieden erkennbarer Weise, während die Probe mit 0,00025 mg Furfurol und diejenige ohne Furfurolzusatz wasserhell blieben.

Die Empfindlichkeit der Reaction war am grössten, wenn das α-Naphtol in Form von α-Naphtol-Natrium in Lösung zur Verwendung kam. Wurden je 1 ccm der Furfurollösung mit 0,1 ccm einer frisch bereiteten 1 %igen α-Naphtol-Natriumlösung versetzt und mit 2 ccm concentrierter Schwefelsäure ohne Kühlung zusammengeschüttelt, so gaben 0,001—0,00075 mg Furfurol noch eine erkennbare Färbung. Dagegen blieben die Proben mit 0,0005 mg Furfurol und ohne Furfurolzusatz völlig farblos. Wenn das α-Naphtol-Natrium, unter sonst gleichen Bedingungen, den Gemischen erst nachträglich zugesetzt wurde, so gaben 0,0005—0,00025 mg Furfurol eine gut ausgeprägte, 0,0001 mg Furfurol eine noch erkennbare Farbenreaction. Die Probe mit 0,00005 mg Furfurol zeigte keine intensivere Färbung als die Controllproben, zu welchen kein Furfurol zugesetzt wurde, welche aber trotzdem, vielleicht in Folge von unvermeidbaren Verunreinigungen der Reagentien oder der Gefässe, eine schwache, eben noch merkbare Rosafärbung aufnahmen. In der Intensität der Färbung der Proben mit 0,0014, 0,0029 und 0,0058 mg Furfurol war ein unverkennbarer gradueller Unterschied zu sehen.

Die geschilderten Versuche zeigen also, dass die Färbung der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction am intensivsten ausfällt, wenn ein Teil der wässerigen Furfurollösung unter Kühlung mit zwei Teilen concentrierter Schwefelsäure gemischt, nachher mit der α-Naphtol-Natrium-Lösung versetzt und dann etwa eine Viertelstunde lang auf 55—70° C. erhitzt wird. Das α-Naphtol-Natrium ist am besten in Form einer frisch bereiteten 1 %igen Lösung zu verwenden, von welcher auf 3 ccm des Furfurol-Schwefelsäure-Gemisches resp. auf ca. 0,03 mg Furfurol 0,2 ccm zu nehmen sind.

Über den Charakter der bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols auftretenden Färbung.

Aus dem bisher Gesagten ergibt es sich, dass die Versuchsbedingungen nicht nur die Intensität der Färbung, sondern im gewissen Grade auch den Ton der Färbung beeinflussen können.

Molisch (16) bezeichnet die beim Vermischen der Zuckerlösung mit α-Naphtol und Schwefelsäure auftretende Farbe als

dunkelviolett. v. Udránszky (34) erwähnt, dass an der Berührungsfläche der mit α-Naphtol versetzten Furfurollösung und der unter dieselbe geschichteten concentrierten Schwefelsäure ein „prachtvoll violetter Ring" entsteht. Er beobachtete neben dem violetten Ring auch noch einen grünen; von diesem hat aber Luther auf Grund der Untersuchungen L. Mayer's (15) erkannt, dass derselbe von den, in der Schwefelsäure enthaltenen salpetersauren Verbindungen herrührt. Die Färbung, welche verdünntere Furfurollösungen beim Vermischen mit α-Naphtol und Schwefelsäure zeigen, hat v. Udránszky als pfirsichblütenrot bezeichnet. Er beobachtete zugleich im Spectrum dieser farbigen Gemische etwa in der Mitte zwischen den Fraunhofer'schen Linien D und E, einen schmalen, nicht scharf begrenzten Absorptionsstreifen; der violette Teil des Spectrums, etwa von der Linie F an nach rechts, war lichtarm. Wurden die Gemische nach kurzem Stehen an der Luft dunkler, so verschwand der Absorptionsstreifen und die Dämpfung der rechten Hälfte des Spectrums rückt bis zur Linie C nach links über. Mit diesen Beobachtungen v. Udránszky's stimmen auch die Ergebnisse von späteren Untersuchungen überein.

Die Wichtigkeit einer genauen Beobachtung der Spectralerscheinungen behufs der Unterscheidung und der Identificierung der verschiedenen mit dem Furfurol erhältlichen Farbenreactionen hat schon v. Udránszky betont. Um die bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols auftretende Färbung möglichst genau charakterisieren und dieselbe mit den bei der gleichen Reaction des Traubenzuckers oder anderer Kohlehydrate auftretenden Farbenerscheinungen auf sicherer Grundlage vergleichen zu können, habe ich die Extinctionscoëfficienten des farbigen Gemisches mit dem Hüfner'schen Spectrophotometer (11) in beinahe sämmtlichen, zwischen den Wellenlängen von 668 und 471 $\mu\mu$ liegenden Regionen des Spectrums bestimmt.

Die Reactionsgemische wurden zum Zwecke der spectrophotometrischen Untersuchung in der beschriebenen, für die Reaction günstigsten Weise mit je 0,01 mg Furfurol hergestellt. An Stelle der α-Naphtol-Natriumlösung wurden jedoch kleine Krystalle von α-Naphtol verwendet, damit das Gemisch von zur Reaction nicht unbedingt notwendigen Stoffen möglichst wenig enthalte. Nachdem die charakteristische Färbung des Reactionsgemisches eingetreten war, wurde dieses durch frisch geglühte Asbestwolle filtriert und hierdurch

vom geringen Überschusse der α-Naphtolkrystalle befreit. Das Diagramm Nr. 1 veranschaulicht die Mittelwerte der bei der spectrophotometrischen Untersuchung[1]) vier solcher Reactionsgemische gewonnenen Zahlen. Die Abscisse des Diagramms stellt das Spectrum dar; auf dieselbe sind die Wellenlängen der einzelnen Spectralbezirke sowie auch die Fraunhofer'schen Linien aufgetragen. Die an den einzelnen Ordinaten liegenden kurzen, horizontalen Linien bezeichnen die Grösse der Extinctionscoëfficienten in den betreffenden Spectralbezirken. Aus diesem Diagramm ist zu ersehen, dass das mit Furfurollösung in der beschriebenen Weise bereitete farbige Reactionsgemisch die Strahlen von 552—542 μμ Wellenlänge am stärksten absorbiert, oder, mit anderen Worten: dass die dunkelste Stelle des Absorptionsstreifen zwischen den Linien *D* und *E*, und zwar etwas näher zur letzteren, liegt. Die Absorption steigt von den Strahlen von 600 μμ Wellenlänge gerechnet bis zu dem eben genannten Höhepunkt rasch an, von hier fällt sie dann gegen die rechte Hälfte des Spectrums allmählich ab.

Die spectrophotometrische Aufnahme stimmt also mit den auf die spectralen Eigenschaften der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction

1) Bei sämmtlichen, hier zu beschreibenden spectrophotometrischen Untersuchungen diente ein Auer'scher Brenner als Lichtquelle. Die Weite der Collimatorspalte betrug 0,1 mm; der Öffnung des Ocularspaltes entsprachen 0,9 Teilstriche auf der Alhidade.

In jeder untersuchten Spectralregion wurden je sechs Ablesungen gemacht und deren Mittelwert der Rechnung zu Grunde gelegt. Diese Mittelwerte stimmten bei den vier Reactionsgemischen für die gleichen Spectralbezirke ziemlich mit einander überein, so dass das Diagramm, welches aus den Mittelwerten construiert wurde, für die Farbe der unter den beschriebenen Bedingungen verfertigten Reactionsgemische charakteristisch angesehen werden kann.

In diesen vier Reactionsgemischen betrug z. B. der Extinctionscoëfficient in jenem Spectralbezirk, in welchem die Absorption am stärksten war, das ist im Bereich der Strahlen von 552 - 542 μμ Wellenlänge, im Minimum 0,8306 und im Maximum 0,8990.

Diese Schwankung der Extinction könnte zum Teil vielleicht auf eine nicht ganz gleiche Genauigkeit der Dosierung des α-Naphtols bei der Bereitung der einzelnen Proben zurückgeführt werden. Andererseits aber kann der Grund hierfür auch in dem Umstande liegen, dass die spectrophotometrische Untersuchung nicht immer in gleicher Frist zu Ende geführt werden konnte: die Gemische blieben also der von der Lampe des Spectrophotometers ausgestrahlten Wärme verschieden lang ausgesetzt.

Diese Unregelmässigkeit war auch bei den später zu beschreibenden spectrophotometrischen Untersuchungen nicht zu beheben.

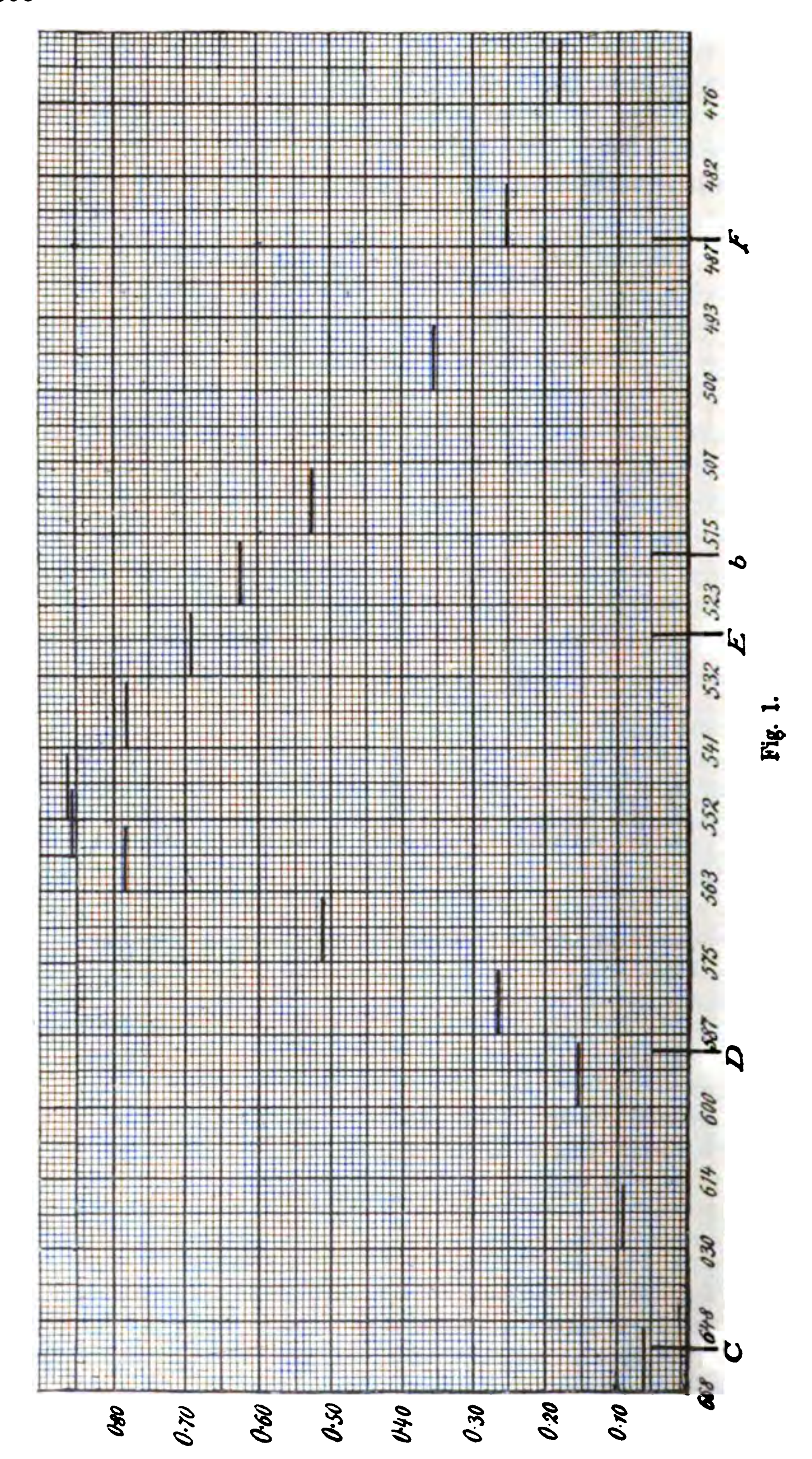

476
482
487
F
493
500
507
515
b
523
E
532
541
552
563
575
587
D
600
614
630
648
C
0·80
0·70
0·60
0·50
0·40
0·30
0·20
0·10

Fig. 1.

des Furfurols bezüglichen Beobachtungen v. Udránszky's im Allgemeinen überein; die Verdunkelung der rechten Hälfte des Spectrums konnte jedoch mit dem Spectrophotometer nicht constatiert werden.

III. Die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers.

Bei der Prüfung der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction von Kohlehydraten resp. von furfurolbildenden Substanzen muss der Umstand in Rechnung gezogen werden, dass die furfurolbildenden Substanzen zunächst unter der Einwirkung der Säure sich zersetzen müssen, damit freies Furfurol zur Verfügung stehe, während bei der gleichen Reaction des Furfurols die Reagentien dasselbe schon fertig vorfinden. Die Zersetzung des Traubenzuckers durch Säuren ist eine vielfach untersuchte, jedoch noch nicht vollständig gelöste Frage. Unter den Zersetzungsproducten findet sich zweifellos auch Furfurol vor, obwohl nicht in so bedeutenden Mengen wie bei der gleichen Zersetzung der Pentosen. Schiff (25) hat mit Hülfe der Xylidinacetatreaction von sämmtlichen, damals bekannten Zuckerarten nachgewiesen, dass sie, mit Säuren behandelt, Furfurol liefern. v. Udránszky (31) kam mit der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction zu demselben Resultate. Dagegen stellten Tollens und seine Schüler (10) zwischen den Pentosen und anderen Zuckerarten einen Unterschied auf, indem nach ihrer Erfahrung die letzteren gar kein Furfurol oder höchstens nur Spuren dieses Körpers liefern. Salkowski (23) konnte bei der Behandlung des Traubenzuckers mit Salzsäure kein Furfurol abdestillieren, während Tollens selbst die Menge des Furfurols bestimmte, welche sich beim Behandeln des Traubenzuckers mit 12%iger Salzsäure im Destillate vorfindet. Diese betrug 0,25—0,33% des verarbeiteten Traubenzuckers.

Berthelot und André (3) behandelten den Traubenzucker mit verschiedenen Säuren. Sie erhielten aus demselben bei langsamem Destillieren in Wasserstoffstrom mit Phosphorsäure 0,43%, bei langsamem Destillieren in Luftstrom mit Schwefelsäure 0,47%, bei schnellem Destillieren in Luftstrom mit Salzsäure 0,04% Furfurol. Weiser und Zaitschek (34) konnten aus reiner Traubenzuckerlösung beim Behandeln derselben mit 12%iger Schwefelsäure 0,36% Furfurol abdestillieren. Die Ursache dieser auffallenden Schwankung der Ergebnisse ist in den verschiedenen Bedingungen der Zerlegung des Zuckers durch Säuren, und in der verschiedenen Empfindlichkeit der zum Nachweis des Furfurols benutzten Rea-

gentien zu suchen. Conrad und Guthzeit (6) zerlegten Rohrzucker mit Säuren und beobachteten dabei, dass das gegenseitige quantitative Verhältniss der Zersetzungsproducte (Dextrose, Lävulinsäure und Huminsubstanzen) sich änderte, je nachdem andere Säuren zur Zerlegung des Zuckers herangezogen wurden, oder je nachdem die Menge der angewendeten Säuren Änderungen erfuhr. Andererseits hat Sieben (27) die Beobachtung gemacht, dass die verschiedenen Zuckerarten — Dextrose und Lävulose — sich mit Hülfe von Säuren nicht in der gleichen Weise zerlegen lassen. v. Grote und Tollens (9) fanden von 50 g Traubenzucker, nachdem sie denselben mit 50 g Schwefelsäure und 450 g Wasser sechs Tage lang gekocht hatten, 27 g noch unzersetzt vor. Wie sehr die Quantität und die Qualität der Zersetzungsproducte der Zucker von den Versuchsbedingungen abhängt, ist besonders aus den Mitteilungen von Berthelot und André (3) zu ersehen. Diese Autoren erhielten aus Arabinose durch 24 Stunden lang währendes Erhitzen in einem eingeschmolzenen Glasrohr mit concentrierter Salzsäure überhaupt kein Furfurol. Bei gleicher Behandlung der Arabinose mit 12,3 %iger Salzsäure war unter den Zersetzungsproducten 0,3 % Furfurol nachzuweisen; mit entsprechender Abänderung der Versuchsbedingungen konnten sie aus Arabinose selbst 40—44 % Furfurol abdestillieren.

Die Versuchsbedingungen können selbstverständlich auf die Menge des aus Kohlehydraten gewinnbaren Furfurols denselben Einfluss ausüben, wenn wir das Furfurol nicht abdestillieren, sondern es in der mit Säure behandelten Flüssigkeit selbst nachweisen wollen. Um zu ersehen, ob die Versuchsbedingungen, welche bezüglich der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols sich als die günstigsten erwiesen, auch für dieselbe Reaction des Traubenzuckers, d. h. für die Abspaltung des Furfurols aus Traubenzucker, ebenfalls günstig sind, habe ich die im ersten Teil dieser Abhandlung beschriebenen, mit Furfurol ausgeführten Versuche mit verdünnter Traubenzuckerlösung wiederholt.

Über den Einfluss der Menge der Schwefelsäure, der Erwärmung des Reactionsgemisches, der Menge des α-Naphtols und der Art seiner Verwendung.

Je 1 ccm wässeriger Traubenzuckerlösung, welche je 0,15 mg Traubenzucker enthielten, wurden mit je einem Tropfen 5 %iger

methylalkoholischen α-Naphtollösung versetzt und ohne Kühlung mit 0,7—3,0 ccm concentrierter Schwefelsäure gemischt. Bei Zusatz von weniger als 0,9 ccm Schwefelsäure zeigten die Reactionsgemische überhaupt keine Färbung. Die Färbung war beim Zusatz von 2,0—2,2 ccm Schwefelsäure am stärksten, während die Gemische, zu welchen mehr Schwefelsäure zugegeben wurde, schwächere und bräunlich getönte Farben zeigten. Zu demselben Resultate führten auch Versuche mit einer noch verdünnteren Traubenzuckerlösung, welche nur 0,01 mg Traubenzucker in 1 ccm enthielt.

Mit weniger Schwefelsäure war selbst unter Zuhülfenahme des Erhitzens nicht jene Färbung zu erzielen, welche beim Zusatz der nach dem eben Mitgeteilten für notwendig gefundenen Menge der Säure entstand. Wurde je 1 ccm Traubenzuckerlösung (0,15 mg Traubenzucker enthaltend) mit je einem Tropfen α-Naphtollösung versetzt, unter Kühlung mit 1 resp. 2 ccm Schwefelsäure gemischt und dann langsam erhitzt, so blieb die nur 1 ccm Schwefelsäure enthaltende Probe während des ganzen Versuches heller als die andere und färbte sich schon bei 135° C. schmutzig-braun. Dagegen wurde das mit 2 ccm Schwefelsäure bereitete Gemisch schon bei 55° C. deutlich pfirsichblütenrot; seine Farbe gewann parallel mit dem Erhitzen allmählich an Intensität, erreichte jedoch das Maximum seiner Färbung erst bei 135—140° C. Bei 150° C. begann es sich zu trüben; noch höher erhitzt, wurde es immer trüber und brauner, bis es schliesslich bei 160° C. eine schmutzig-braune Farbe annahm. Wurden die Reactionsgemische nicht allmählich und beständig erhitzt, sondern die einzelnen Proben nur auf kurze Zeit einer höheren Temperatur ausgesetzt, so erreichten sie ihre volle Färbung nur bei einer etwas höheren Temperatur. Die in ein auf 50—85° C. erhitztes Wasserbad getauchten Proben nahmen dementsprechend eine pfirsichblütenrote Farbe an; diejenigen, welche auf 100—125° C. erhitzt wurden, färbten sich himbeerrot, die auf 130—155° C. erhitzten Gemische rubin- oder dunkelrubinrot; diejenigen Proben, welche auf 160° C. und noch höher erhitzt wurden, färbten sich bräunlich resp. braun.

Die Farbe der Reactionsgemische veränderte sich nach 12—14-stündigem Stehen der Proben in eigentümlicher Weise. Die auf 50—70° C. erhitzten Proben nahmen eine sehr schöne, rosarote Färbung an; die auf 100—125° C. erhitzten zeigten eine eigentümliche, stark bläuliche, livide Farbe; an den auf 130—155° C. er-

hitzten Proben war ein bläulicher Ton zu bemerken, während die stärker erhitzten sich scheinbar nicht veränderten. Diese Farbenveränderung hat insofern ein gewisses Interesse, dass sie unsere Aufmerksamkeit auf die noch ausführlicher zu besprechenden Unterschiede lenkt, welche zwischen der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols und der des Traubenzuckers bestehen.

Die verschiedenen Abänderungen in der Anwendung des α-Naphtols führten auch bei den Versuchen mit Traubenzucker zu demselben Resultate wie bei den mit Furfurol angestellten Versuchen.

Die Farbe der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers im Vergleich zu der der Furfurolreaction.

Die soeben beschriebenen Versuche zeigen, dass bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers unter sonst gleichen Bedingungen eine bedeutend höhere Temperatur zur vollen Entwicklung der Reaction notwendig ist als bei der gleichen Reaction des Furfurols. Gewisse Anordnungen des Versuches können auch in der Qualität der Färbung zu wesentlichen Unterschieden führen. Luther (14) machte schon diesbezüglich genaue Angaben, indem er zugleich auch die spectralen Erscheinungen der beiden Reactionen berücksichtigte. Er sah im Spectrum des mit Traubenzucker bereiteten Reactionsgemisches zwei Absorptionsstreifen. Der eine von diesen lag zwischen den Fraunhofer'schen Linien *D* und *E*, jedoch nicht in der Mitte, wie bei der gleichen Reaction des Furfurols, sondern dicht neben der Linie *D*. Dieser Streifen war nach links, gegen den hellen Teil des Spectrums scharf abgegrenzt, während sein rechter Rand verschwommen erschien. Der zweite Streifen lag an der Linie *D*, wodurch diese verbreitert erschien. Luther beobachtete auch, dass diese Absorptionsstreifen beim Stehen des Reactionsgemisches mit einander verschmolzen; der grüne Teil des Spectrums wurde nicht immer in gleichem Grade verdunkelt, das Rot blieb stets sichtbar; die linke Grenze des Absorptionsstreifens im Rot kam etwas links von der Linie *D* zu liegen.

Der Unterschied im Ausfall der Reactionen wird besonders scharf bemerkbar, wenn die Reaction mit Furfurol und mit Traubenzucker zu gleicher Zeit in gleicher Weise angestellt wird, und zwar derart, dass die wässerigen Flüssigkeiten mit der concentrierten Schwefelsäure unter sorgfältigster Kühlung gemischt, nachher mit

α-Naphtol versetzt und dann auf 50—70° C. erhitzt werden. Man kann auf diese Weise sehr gut beobachten, dass das mit Furfurol bereitete Reactionsgemisch eine himbeerrote, das mit Traubenzucker hergestellte aber eine stark bläulich-violette Färbung annimmt.

Dem Unterschiede in der Färbung entsprechend fand ich auch in den Spectralerscheinungen beider Reactionen bedeutende Unterschiede. Während im Spectrum des mit Furfurol bereiteten Reactionsgemisches der im ersten Teile dieser Abhandlung beschriebene Absorptionsstreifen zu sehen war, erschien dieser im Spectrum des mit Traubenzucker bereiteten Reactionsgemisches nach links verschoben. Die Verdunkelung der rechten Hälfte des Spectrums war mit Hülfe des benutzten kleinen Handspectroskops (à vision directe) auch bei diesem Reactionsgemische nicht zu beobachten.

Genauere Aufschlüsse waren auch in diesem Falle durch die Spectrophotometrie zu erzielen. Das folgende Diagramm zeigt die in den verschiedenen Spectralbezirken bestimmten Extinctionscoëfficienten eines Reactionsgemisches, welches mit einer 0,02 %igen Traubenzuckerlösung in der beschriebenen Weise bereitet und sofort spectrophotometrisch untersucht wurde.

Das Reactionsgemisch absorbierte am stärksten die Strahlen von 594—582 $\mu\mu$ Wellenlängen, der dunkelste Teil des Absorptionsstreifens kam also an die Linie D zu liegen. Die Extinctionscoëfficienten steigen schon von der Linie C an ganz allmählich und fallen nach Erreichung ihres Maximums noch weniger steil ab. In der Mitte zwischen den Linien D und E, im Bereich der Strahlen von 563—555 $\mu\mu$ Wellenlängen, also etwas links von der Stelle, wo der Absorptionsstreifen der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols am dunkelsten ist, zeigt der absteigende Teil der Curve eine secundäre Erhöhung. Ferner ist zu sehen, dass die Lichtabsorption bis zum bläulich-grünen Teil des Spectrums verhältnissmässig hoch bleibt, jedoch ohne neue Erhebungen aufzuweisen. Diese Erscheinung stimmt mit den Beobachtungen Luther's überein, der die rechte Hälfte des Spectrums bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers gleichfalls lichtarm fand.

IV. Überführung der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers in die des Furfurols.

Da die Farbe, besonders aber das Spectrum des mit Traubenzucker in der beschriebenen Weise bereiteten Reactionsgemisches

von denjenigen der gleichen Reaction des Furfurols so sehr abweicht, so dürfte der Gedanke nicht von der Hand zu weisen sein, dass die Säure aus dem Traubenzucker zunächst nicht Furfurol, sondern einen

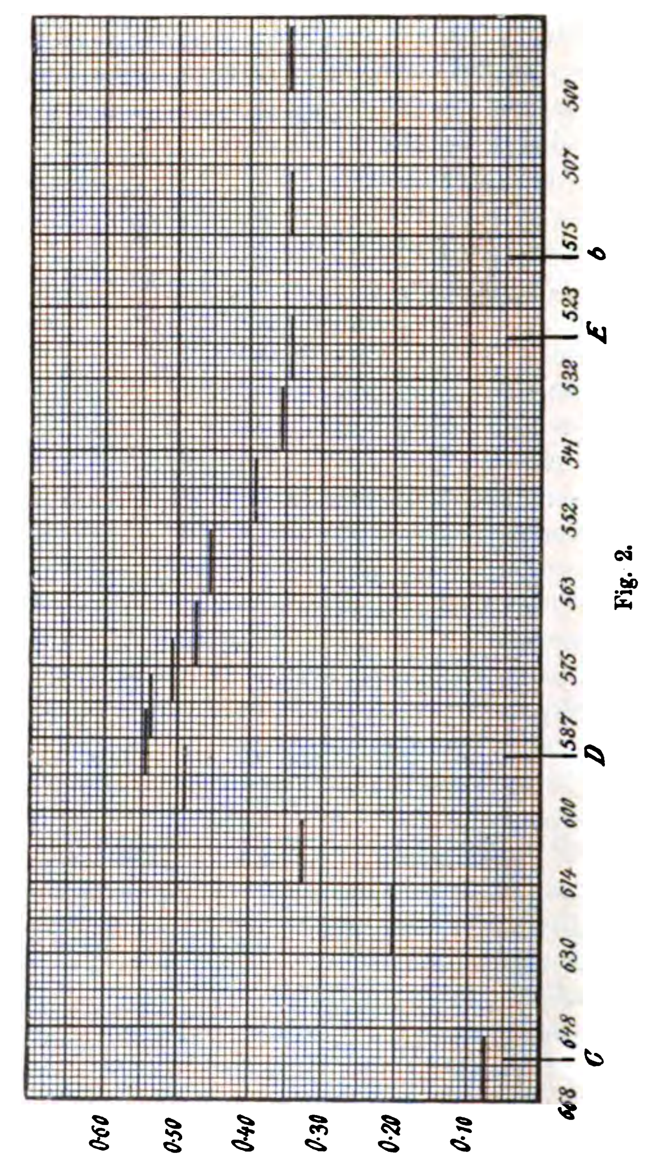


Fig. 2.

anderen Körper abspaltet, welcher mit α-Naphtol und Schwefelsäure diese eigentümliche, von der ähnlich angestellten Reaction des Furfurols stark abweichende blaue Farbenreaction gibt. Oder es könnten

unter den Producten, welche durch die Säure aus dem Traubenzucker gebildet werden, neben dem Furfurol sich auch solche befinden, welche die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction in dem geschilderten Sinne modificieren. Mit Rücksicht auf diese Möglichkeit habe ich einige von den bekannten Zersetzungsproducten des Traubenzuckers zu der zum Versuch verwendeten Furfurollösung beigemengt.

Nach Berthelot und André (3) besteht die Zerlegung der Zuckerarten durch Säuren aus drei gleichzeitig verlaufenden, jedoch von einander gewissermassen unabhängigen Processen: 1. der Umwandlung der Zucker in Huminsäuren und Wasser in Folge molecularer Condensation; 2. ihrer Umwandlung in Lävulinsäure und Ameisensäure durch Spaltung (Kiliani, Tollens und v. Grote, Conrad und Guthzeit); schliesslich 3. der Bildung von Kohlensäure als Folgeerscheinung anderweitiger Umsetzungen. Ich fand, dass die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols weder von der Ameisensäure noch von der Lävulinsäure beeinflusst wird. Wenn sich also aus Traubenzucker unter der Einwirkung der Schwefelsäure solche Substanzen bilden, welche die Farbenreaction des Furfurols störend beeinflussen, so sind diese unter den anderen Zersetzungsproducten des Traubenzuckers zu suchen.

Neuberg (18) fand, dass die α-Naphtol-, Orcin-, Phloroglucin- und Resorcin-Reactionen, welche bisher insgesammt für Furfurolreactionen angesehen wurden, mit Furfurol und mit furfurolliefernden Substanzen keine eindeutigen Resultate geben. Eben darum ist er geneigt anzunehmen, dass das Zustandekommen dieser Farbenreactionen nicht auf das Furfurol, sondern auf die Humussäure zurückzuführen ist, welche nach den Untersuchungen von Berthelot und André sich unter der Einwirkung von Säuren aus Zuckern stets bilden, und mit welchen die Phenole Condensationsproducte geben. Die Verallgemeinerung, auf Grund welcher Neuberg nebst den drei anderen Farbenreactionen auch die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction aus der Gruppe der eigentlichen Furfurolreactionen ausschliesst, scheint jedoch in seinen Angaben keine genügende Begründung zu haben, um so weniger, da er ja auch selbst darauf hinweist, dass die Reaction mit Furfurol stets zu gelingen pflegt.

Es ist übrigens auch schwer anzunehmen, dass jene Verbindung, welche mit α-Naphtol und Schwefelsäure eine blaue Farbenreaction gibt, oder die Farbenreaction des Furfurols in diesem Sinne abändert, zu den Huminsubstanzen zu zählen sei, da ihre Bildung eben

davon abhängt, dass die Schwefelsäure auf den Zucker nur kurze Zeit und bei niedriger Temperatur einwirke. Die Bildung von Furfurol beginnt auch nur bei energischerer Einwirkung der Säure, und zur Bildung von Huminsubstanzen ist eine noch höhere Temperatur und noch längere Säurewirkung erforderlich. Es erscheint daher am wahrscheinlichsten, dass aus Traubenzucker bei einer milden Einwirkung der Schwefelsäure zunächst kein Furfurol [1]), sondern ein anderer, bisher vielleicht noch unbekannter Körper sich abspaltet, welcher mit α-Naphtol und Schwefelsäure die blaue Farbenreaction gibt.

Um die Isolierung dieser Substanz zu versuchen, wurde in einer ca. 1,6 %igen Schwefelsäure reiner Traubenzucker aufgelöst und die Lösung bei 65—68° C. unter 25—30 mm Quecksilberdruck fractioniert destilliert [2]).

Die Fractionen reagierten schwach sauer, gaben jedoch mit $BaCl_2$ und Salzsäure keinen Niederschlag. Die einzelnen Proben zeigten, mit der zweifachen Menge Schwefelsäure unter Kühlung gemischt und nach Zusatz von α-Naphtol mässig erhitzt, eine etwas bläuliche, jedoch wesentlich für Furfurol charakteristische Färbung. Die Reaction mit Fuchsin und schwefliger Säure gelang mit den meisten Fractionen, dagegen war nach Zusatz von Natronlauge und Jodlösung nur in einem Falle eine Spur von Jodoformausscheidung zu beobachten; die ammoniakalische Silberlösung wurde von keiner der Fractionen reduciert.

Diejenigen Fractionen, welche sich mit α-Naphtol und Schwefelsäure etwas bläulich färbten, wurden vereinigt und unter den früheren gleichen Bedingungen wieder abdestilliert. Auch dieses Destillat reagierte schwach sauer und gab die gleiche etwas bläuliche α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction. Der Rückstand reagierte ebenfalls sauer, färbte sich jedoch mit α-Naphtol und Schwefelsäure nicht mehr.

1) Auch keine Huminsäure.

2) Das Mitreissen von feinsten gelösten Teilen in's Destillat wurde durch eine mit zurückgebogenem Rohre versehene Sicherheitsvorrichtung verhindert. Der grösste Teil des Destillats wurde im stark gekühlten Vorlagekolben aufgefangen; um die eventuell doch noch entweichenden Dämpfe zurückhalten zu können, wurde zwischen dem Vorlagekolben und der Wasserstrahlpumpe eine mit destilliertem Wasser gefüllte Gaswaschflasche eingeschaltet. Um der Einengung der Flüssigkeit, durch welche der Traubenzucker der Einwirkung einer zu concentrierten Schwefelsäure ausgesetzt werden konnte, vorzubeugen, wurde nach dem Abdestillieren jeder einzelnen Fraction des Destillats eine dieser entsprechende Menge Wasser der Traubenzucker-Schwefelsäurelösung zugesetzt.

Bei einem anderen Versuche, wo die mit verdünnter Schwefelsäure bereitete Lösung des Traubenzuckers bei 69 ° C. unter 20 bis 25 mm Quecksilberdruck abdestilliert wurde, habe ich neben der Untersuchung der einzelnen Fractionen auch noch der Acidität der Traubenzuckerlösung Beachtung geschenkt. Vom Beginn des Versuches bis zur Zeit, wo die Traubenzuckerlösung die Acidität einer 11,29 fach normalen Säure erreichte, erhielt ich ein neutral reagierendes Destillat, welches die Reaction mit Fuchsin und schwefliger Säure nur schwach und die Farbenreaction mit α-Naphtol und Schwefelsäure überhaupt nicht gab. Bei weiterer Einengung der Lösung färbte sich die bisher farblose Flüssigkeit schwach gelb. Bei dem einer 14,2 fach normalen Säure entsprechenden Säuregehalt der Lösung war das Destillat gleichfalls neutral nnd gab mit α-Naphtol und Schwefelsäure eine blassblaue Farbenreaction.

Bei dem Säuregehalt von einer 17 fach normalen Säure gab das neutrale Destillat eine ausgesprochene Fuchsin-Schwefelsäure-Reaction und nahm, mit α-Naphtol und Schwefelsäure behandelt, eine bläuliche Rosafärbung an. Von der schon ziemlich concentrierten Schwefelsäure-Traubenzuckerlösung gingen nun während 40 Minuten kaum einige Tropfen in's Destillat über. Das Volum des Destillates wurde daher mit Wasser ersetzt und die Lösung bei einem Säuregehalt von einer 9,7 fach normalen Säure weiter der Destillation unterworfen. Das jetzt gewonnene Destillat war sauer, reducierte ammoniakalische Silberlösung, gab mit Natronlauge und Jodlösung eine Ausscheidung von Jodoform, färbte die Fuchsin-Schwefelsäure-Lösung rot und gab, mit α-Naphtol und Schwefelsäure behandelt, eine blassbläuliche Farbenreaction. Nach nochmals wiederholtem Aufgiessen von Wasser wurde eine weitere Fraction abdestilliert; dieselbe war neutral, sie gab die Fuchsin-Schwefelsäure-Reaction und färbte sich mit α-Naphtol und Schwefelsäure bläulich.

Aus diesen nur skizzenhaft beschriebenen Versuchen lassen sich also bezüglich der bisher noch unbekannten Verbindung, welche sich aus Traubenzucker unter Einwirkung mässig concentrierter Schwefelsäure bei mässigem Erhitzen bildet und mit α-Naphtol und Schwefelsäure eine blaue Farbenreaction gibt, folgende Schlüsse ziehen: Die fragliche Verbindung ist flüchtig, sie geht in's Destillat über, sie reagiert nicht sauer, gibt in verdünnter Lösung keine Reaction mit Fuchsin und schwefliger Säure, und reduciert nicht die ammoniakalische Silberlösung.

Da weiter die fragliche Verbindung sowohl in den neutral reagierenden wie auch in jenen Fractionen des Destillats nachzuweisen war, welche weder mit Fuchsin und schwefliger Säure noch mit ammoniakalischer Silberlösung eine Reaction gaben, so scheint sie von den Substanzen, durch welche die Fuchsin-Schwefelsäure-Reaction und die saure Reaction einzelner Fractionen bedingt war, verschieden zu sein.

Diese Verbindung kann mit Hülfe der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction nur in dem Falle nachgewiesen werden, wenn die Concentration der Schwefelsäure und die Temperatur, bei welcher diese auf den Traubenzucker einwirkt, gewisse Grenzen nicht überschreiten. Bei einem Versuche, wo der Schwefelsäuregehalt der Traubenzuckerlösung dem einer 18,5—19,5fach normalen Säure entsprach, liess sich bei 80 ° C. unter 25—30 mm Quecksilberdruck ein sauer reagierendes Destillat gewinnen, welches mit Schwefelsäure und α-Naphtol eine sehr intensive, rein für Furfurol charakteristische Farbenreaction gab, sich mit in Salzsäure gelöstem Phloroglucin zunächst gelb, dann grün und schliesslich blau färbte, wobei sich auch ein bläulich-grüner Niederschlag ausschied. Diese Flüssigkeit behielt ihre saure Reaction auch nach zweimal wiederholtem Destillieren; die Destillate gaben hierbei die für Furfurol charakteristischen Reactionen in noch ausgesprochenerer Weise.

Es wäre jedenfalls wünschenswert gewesen, die aus Traubenzucker unter der Einwirkung von Säure entstehenden Zersetzungsproducte, besonders aber das Furfurol und die mit α-Naphtol und Schwefelsäure blaue Farbenreaction gebende Substanz, von einander zu trennen. Das wiederholte Destillieren der Fractionen, welche bläuliche α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction gaben, führte jedoch nicht zu diesem Ziel; es war im Gegenteil in manchen Fällen zu beobachten, dass nach wiederholtem Destillieren sowohl das Destillat wie auch der Rückstand ganz reine Furfurolreactionen, ohne jeden bläulichen Ton, gaben.

Die Versuche führten also nicht zur Isolierung des fraglichen Körpers oder der fraglichen Verbindungen. Es gelang jedoch, einen Weg zu finden, um bei der Behandlung des Traubenzuckers mit Schwefelsäure und α-Naphtol jene Färbung und jene Spectralerscheinungen zu erhalten, welche für die gleiche Reaction des Furfurols charakteristisch sind. Eine gewisse Weisung gab auch schon der Umstand, dass, unter je weniger vorsichtiger Kühlung die Traubenzuckerlösung mit der Schwefelsäure gemischt

wurde, sich die Farbe des Reactionsgemisches um so mehr der der mit Furfurol bereiteten Reactionsgemische näherte, indem sie von ihrem blauen Ton stets mehr und mehr einbüsste. Wirkte die Schwefelsäure in stärkerer Concentration und bei etwas höherer Temperatur auf den Traubenzucker ein, so war auch im Destillate der angesäuerten Traubenzuckerlösung stets eine, nach der Intensität der Reactionen geschätzt, beträchtliche Menge Furfurol vorhanden. Es musste also im Erhitzen des Gemisches derjenige Factor gesucht werden, welcher neben der nötigen Säurewirkung zur Bildung von Furfurol erforderlich ist.

10 ccm einer 0,01 %igen Traubenzuckerlösung wurden unter sorgfältiger Kühlung mit 20 ccm concentrierter Schwefelsäure gemischt. Dieses Gemisch wurde, da ich früher fand, dass Traubenzuckerlösung, Schwefelsäure und α-Naphtol, mit einander vermengt und dann erhitzt, bei 130° C. die stärkste Färbung geben, zwei Minuten lang in einem geschlossenen Gefässe in ein Glycerinbad von 130° C. getaucht und nachher langsam abgekühlt. Es nahm hierbei das Gemisch eine hellbraune Färbung mit einem Stich in's Rosenrote an.

3 ccm dieser Flüssigkeit mit drei Tropfen der α-Naphtollösung versetzt und gelinde erhitzt, zeigte die für Furfurol charakteristische Färbung, jedoch mit einer gelblichen Nuance. Die Farbe war auch weniger intensiv, als es dem Traubenzuckergehalte nach zu erwarten war. Das Absorptionsspectrum des Gemisches, mit einem kleinen Handspectroskop geprüft, stimmte mit dem der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols überein. Unter den geschilderten Bedingungen wurde also aus Traubenzucker durch die Einwirkung der Säure und des Erhitzens Furfurol resp. ein solcher Körper abgespalten, welcher mit α-Naphtol nicht die oben beschriebene blaue Färbung, sondern die für Furfurol charakteristische Farbenreaction gab. Dasselbe Resultat war auch zu erreichen, wenn, anstatt das Gemisch für kurze Zeit stark zu erhitzen, dasselbe für längere Zeit im Wasserbad einer Temperatur von 80—90° C. ausgesetzt wurde.

Dieses Verfahren gestattete zugleich die Beobachtung dessen, dass der Übergang von der blauen Farbenreaction bis zu der für Furfurol charakteristischen Färbung ein allmählicher ist. Diejenigen Portionen eines unter sorgfältiger Kühlung bereiteten Gemisches von Traubenzuckerlösung und Schwefelsäure, welche gar nicht erhitzt wurden oder nur ¼ Stunde lang einer Temperatur von 80° C. aus-

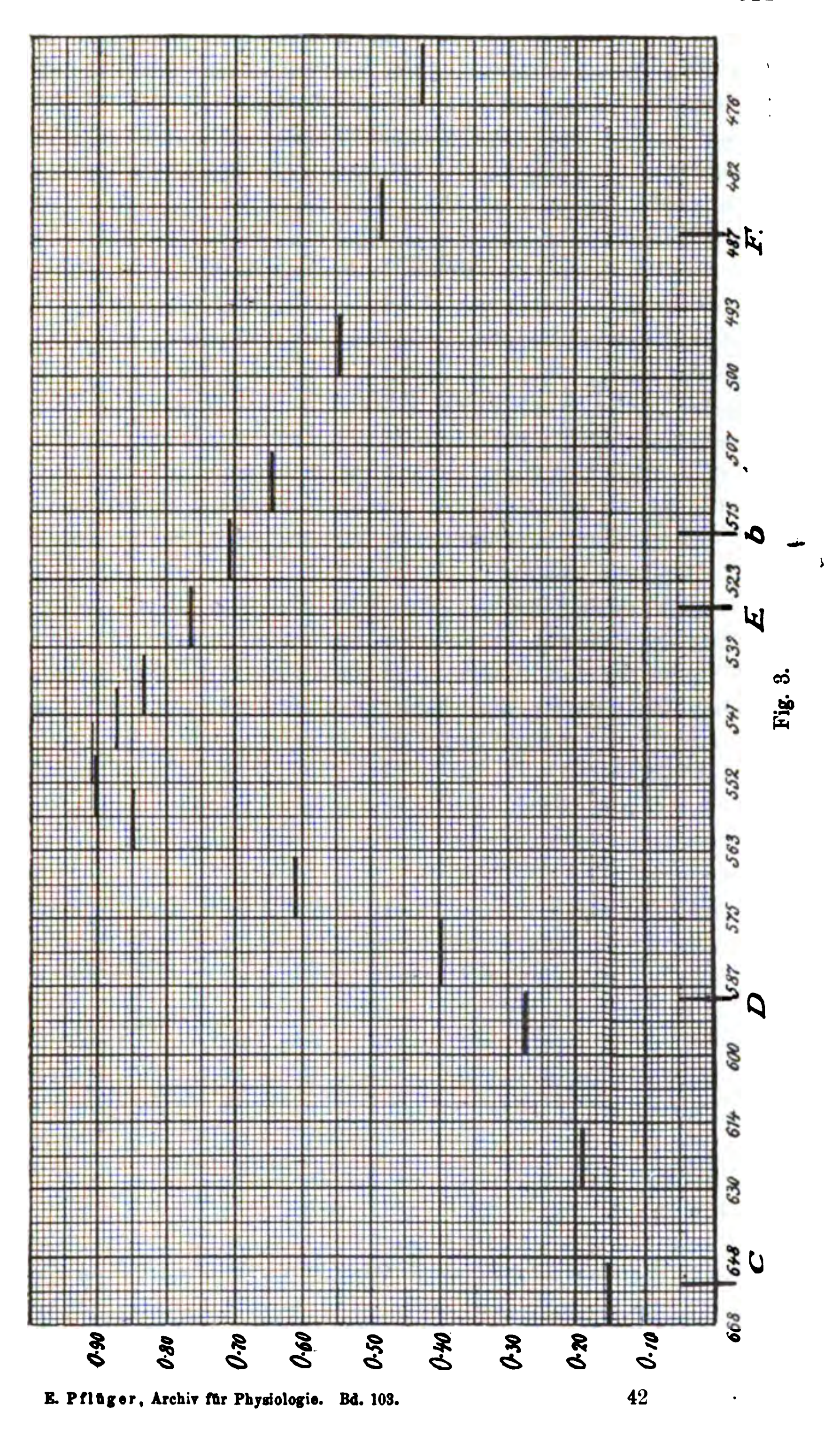
gesetzt wurden, nahmen bei der Behandlung mit α-Naphtol die vorher schon genau beschriebene, von der für Furfurol charakteristischen Färbung stark abweichende, blauviolette Farbe an. Die $^1/_2$ Stunde lang auf 80° C. erhitzten Proben färbten sich mit α-Naphtol himbeerrot mit einer bläulichen Nuance, welche bei der gleichen Reaction der $^3/_4$ Stunden hindurch auf 80° C. erhitzten Proben kaum mehr zu bemerken war. Diejenigen Portionen des Gemisches, welche 1—1$^3/_4$ Stunden lang derselben Temperatur ausgesetzt wurden, gaben eine mit der gleichen Reaction des Furfurols vollkommen übereinstimmende Farbenreaction. Auch die Spectralerscheinungen dieser farbigen Gemische wiesen denen der mit Furfurol bereiteten Gemische gegenüber, bei der Prüfung mit einem kleinen Handspectroskop, keinen Unterschied auf.

Das Spectrum des mit 0,02 %iger Traubenzuckerlösung auf diese Weise bereiteten Reactionsgemisches wurde mit dem Hüfnerschen Spectrophotometer gleichfalls untersucht. Aus den im Verlaufe von fünf Versuchen gewonnenen Mittelwerten konnte der Schluss gezogen werden, dass die Spectra der einerseits mit Furfurol, andererseits mit Traubenzucker in der soeben beschriebenen Weise bereiteten Reactionsgemische keine nennenswerten Unterschiede aufweisen.

Die Lichtabsorption beginnt auch bei diesen Reactionsgemischen von den Strahlen von 600 $\mu\mu$ Wellenlänge angefangen beträchtlicher zu werden. Der Höhepunkt wird bei den Strahlen von 552÷542 $\mu\mu$ Wellenlänge erreicht; von hier angefangen, vermindern sich wieder die Extinctionscoëfficienten gegen das rechte Ende des Spectrums zu. Das folgende Diagramm lässt diese Erscheinung am besten überblicken.

Dieses Diagramm stimmt sowohl in Bezug auf den Charakter der Curve wie auch in Bezug auf die Stelle der höchsten Extinctionscoëfficienten mit dem Diagramm Nr. 1 überein, welches die bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols beobachtbaren Spectralerscheinungen veranschaulicht. Es ist jedoch insofern eine Abweichung zu bemerken, dass die bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers gefundenen Extinctionscoëfficienten sowohl im roten wie auch im blauen Teil des Spectrums im Verhältniss zur maximalen Lichtabsorption höhere Werte erreichen als bei der gleichen Reaction des Furfurols.

Der Übergang der blauen α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Traubenzuckers in die für Furfurol charakteristische himbeerrote



476
482
487
F
493
500
507
515
b
523
E
541
552
563
575
587
D
600
614
630
648
C
668
0·90
0·80
0·70
0·60
0·50
0·40
0·30
0·20
0·10

Fig. 3.

Farbenreaction wurde mit dem Spectrophotometer gleichfalls verfolgt. Zu diesem Zwecke wurde eine frisch bereitete 0,02 %ige Traubenzuckerlösung unter sorgfältiger Kühlung mit der doppelten Menge concentrierter Schwefelsäure gemischt. Von dem Gemisch wurden 3 ccm vor der Hand bei Seite gestellt, das übrige in einem geschlossenen Gefäss in ein Wasserbad von 80° C. getaucht. Nach Ablauf einer Viertelstunde wurden wieder 3 ccm von der Flüssigkeit entnommen, und nachher wurde in Intervallen von je 10 Minuten je eine weitere Portion von 3 ccm gesondert abgemessen. Diese Portionen, welche also verschieden lang der Temperatur von 80° C. ausgesetzt waren, ebenso die erste, in's Wasserbad gar nicht hineingetauchte Portion, wurden unmittelbar vor der spectrophotometrischen Untersuchung mit krystallinischem α-Naphtol 20 Minuten lang auf 60° C. erwärmt und durch ausgeglühte Asbestwolle filtriert.

Die Extinctionscoëfficienten der einzelnen Reactionsgemische in den verschiedenen Spectralbezirken sind in der folgenden Tabelle (S. 613) zusammengestellt.

Diese Tabelle zeigt, dass die dunkelste Stelle des Absorptionsstreifens sich während des Erhitzens des Gemisches von der Linie *D* nach rechts verschob. Nach 55 Minuten langem Erhitzen hat das Gemisch am stärksten die Strahlen von 552—542 $\mu\mu$ Wellenlänge absorbiert, die dunkelste Stelle des Absorptionsstreifens lag also in demselben Spectralbezirk, wo sie auch bei der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols beobachtet wurde. Durch noch längeres Erhitzen wurde die dunkelste Stelle des Absorptionsstreifens nicht mehr verschoben.

Ausser dieser Verschiebung des Absorptionsstreifens fällt noch auf, dass die Lichtabsorption bei jener Probe, welche vor der Behandlung mit α-Naphtol nicht erhitzt wurde, bedeutend kleiner war als bei den anderen Proben. Die Ursache dieser Erscheinung könnte entweder darin liegen, dass der mit α-Naphtol und Schwefelsäure sich blau färbende, noch nicht bekannte Körper unter den gegebenen Verhältnissen nur in kleiner Quantität entsteht, oder darin, dass derselbe mit α-Naphtol und Schwefelsäure eine bedeutend weniger intensive Farbenreaction gibt als das Furfurol.

Um zu erfahren, ob das Furfurol, welches bei dieser Behandlung des Traubenzuckers gebildet wird, sich während des Erhitzens nicht weiter zersetzt, wurde derselbe Versuch unter den gleichen Bedingungen auch mit einer 0,001 %igen Furfurollösung durchgeführt.

Dauer des Erhitzens in Min.	Extinctionscoëfficienten im Spectrum der farbigen Reactionsgemische															
Wellenlängen in $\mu\mu$	668—650	658—640	648—630	638—628	630—616	622—608	614—601	607—595	600—589	594—582	587—576	581—570	575—564	569—558	563—553	557—547
0	0,087	—	—	—	0,200	—	0,329	—	0,491	0,547	0,543	0,510	0,474	—	0,453	—
15	0,092	—	—	—	0,194	—	0,362	—	0,678	0,979	1,238	1,447	1,533	1,564	1,486	—
25	0,108	—	—	—	0,222	—	0,389	—	0,705	—	1,220	1,416	1,522	1,524	1,503	—
35	0,072	—	—	—	0,147	—	0,250	—	0,450	—	0,813	—	1,048	—	1,112	1,146
45	0,078	—	—	—	0,138	—	0,207	—	0,331	—	0,579	—	0,805	—	0,988	1,068
55	0,074	—	—	—	0,138	—	0,213	—	0,340	—	0,560	—	0,836	—	1,084	1,141
65	0,084	—	—	—	0,141	—	0,177	—	0,263	—	0,432	—	0,690	—	0,984	1,056
75	0,116	—	—	—	0,199	—	0,233	—	0,302	—	0,494	—	0,798	—	1,075	1,214
85	0,077	—	—	—	0,134	—	0,185	—	0,233	—	0,395	—	0,655	—	0,953	1'073

Dauer des Erhitzens in Min.	Extinctionscoëfficienten im Spectrum der farbigen Reactionsgemische.																
Wellenlängen in $\mu\mu$	552—542	546—537	541—533	536—528	532—524	527—519	523—516	519—512	515—508	511—505	507—501	504—497	500—494	497—491	493—488	490—485	487—482
0	0,392	—	0,356	—	0'341	—	—	—	0,343	—	—	—	0,347	—	—	—	—
15	1,416	—	1,254	—	1,063	—	—	—	0,779	—	—	—	0,559	—	—	—	0,445
25	1,466	1,408	1,322	—	1,189	—	1,025	—	0,923	—	—	—	0,705	—	—	—	0,559
35	1,099	—	1,025	—	0,899	—	—	—	0,681	—	—	—	0,540	—	—	—	0,394
45	1,003	1,022	0,968	—	0,886	—	—	—	0,711	—	—	—	0,557	—	—	—	0,440
55	1,154	1,114	1,074	—	0,978	—	—	—	0,795	—	—	—	0,617	—	—	—	0,476
65	1,094	1,076	1,030	—	0,949	—	—	—	0,747	—	—	—	0,553	—	—	—	0,441
75	1,254	1,229	1,186	—	1,083	—	—	—	0,877	—	—	—	0,643	—	—	—	0,480
85	1,098	1,081	1,042	—	0,936	—	—	—	0,759	—	—	—	0,537	—	—	—	0,460

Die überhaupt nicht erhitzte Portion sowie auch die 15, 30, 45, 60, 75, 90 Minuten lang erhitzten Proben gaben bei der Behandlung mit α-Naphtol gleich gefärbte Gemische, in deren Spectris die grösste Lichtabsorption im Bereich der Strahlen von 552—542 $\mu\mu$ Wellenlängen lag. Die Grösse des Extinctionscoëfficienten zeigte in diesem Bezirk des Spectrums folgende Schwankungen:

Dauer des Erhitzens des Gemisches von Furfurollösung und Schwefelsäure '	Extinctionscoëfficient im Bereich der Strahlen von 552—542 $\mu\mu$ Wellenlängen
0	0,916
15	1,205
30	0,765
45	1,120
60	1,086
75	0,864
90	0,738

Bei dieser Versuchsreihe ist der Unterschied zwischen dem kleinsten und dem grössten Wert des Extinctionscoëfficienten bedeutend grösser als bei jener ersten Versuchsreihe, wo das Gemisch von Furfurollösung und Schwefelsäure vor der Behandlung mit α-Naphtol nicht erhitzt wurde. Es lässt sich jedoch nicht feststellen, inwiefern diese Schwankung der Werte einer eventuellen weitergehenden Zersetzung des Furfurols oder jenen störenden Umständen zuzuschreiben ist, durch welche die spectrophotometrische Untersuchung dieser Reactionsgemische erschwert wird. Man kann jedoch aus dem Umstande, dass die nach Behandlung mit α-Naphtol auftretende Färbung der vorher längere Zeit hindurch erhitzten Gemische dieselbe war, welche sich auch bei der vorher nicht erhitzten Probe zeigte, ferner daraus, dass die Werte des Extinctionscoëfficienten eine unregelmässige Schwankung und nicht etwa eine mit der Dauer des Erhitzens parallele Abnahme zeigten, mit einiger Wahrscheinlichkeit darauf schliessen, dass das Furfurol bei dieser Behandlung keine weitere Zersetzung erleidet.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Resultate meiner Versuche können kurz im Folgenden wiedergegeben werden:

Aus Traubenzucker spaltet sich bei gelinder Einwirkung der Schwefelsäure zunächst kein Furfurol, sondern eine andere flüchtige

Verbindung ab, welche, mit α-Naphtol und Schwefelsäure erhitzt, eine bläulich-violette Farbenreaction gibt. Im Spectrum dieses farbigen Reactionsgemisches ist ein nicht scharf begrenzter Absorptionsstreifen zu sehen, dessen dunkelster Teil dem Bereiche der Strahlen von 594—582 $\mu\mu$ Wellenlängen entspricht. Die rechte Hälfte des Spectrums ist lichtarm. Ausser dieser Substanz entstehen noch zwei flüchtige Verbindungen, von welchen die eine sauer reagiert, während die zweite neutral ist und die Fuchsin-Schwefelsäure-Reaction gibt; keine von ihnen reduciert die ammoniakalische Silberlösung. Unter Umständen kann jedoch im Destillate auch eine die ammoniakalische Silberlösung reducierende Substanz angetroffen werden.

Wenn die Schwefelsäure auf den Traubenzucker in stärkerer Concentration und bei einer höheren Temperatur einwirkt, so ist diejenige Substanz, welche mit α-Naphtol und Schwefelsäure eine blaue Farbenreaction gibt, unter den Zersetzungsproducten nicht mehr nachzuweisen. Es bildet sich dagegen neben der sauer reagierenden und der die Fuchsin-Schwefelsäure-Reaction gebenden Verbindung ganz entschieden auch noch Furfurol, welches aus dem Reactionsgemisch abdestilliert werden kann.

Der Unterschied zwischen der α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols und der des Traubenzuckers lässt sich vollkommen beheben, wenn das unter Kühlung bereitete Gemisch von einem Teil Traubenzuckerlösung und zwei Teilen Schwefelsäure 1—1½ Stunden hindurch auf 80° C. erhitzt und erst nach dieser Vorbehandlung mit α-Naphtol versetzt wird.

Das so bereitete farbige Reactionsgemisch stimmt auch bezüglich seines Absorptionsspectrums mit dem mit Furfurol bereiteten überein; der dunkelste Teil des Absorptionsstreifens liegt in beiden Fällen im Bereiche der Strahlen von 552—542 $\mu\mu$ Wellenlängen.

Die α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction des Furfurols gelingt am schönsten, wenn die Furfurollösung zunächst unter Kühlung mit der doppelten Menge Schwefelsäure gemischt, nachher mit einer Spur krystallinischen α-Naphtols oder einer genau entsprechenden Menge einer 1%-igen α-Naphtol-Natriumlösung versetzt und dann auf 50—70° C. erhitzt wird.

Die geschilderten Resultate ergaben nicht die Beantwortung sämmtlicher Fragen, deren Lösung wünschenswert wäre, damit die Molisch-Udránszky'sche α-Naphtol-Schwefelsäure-Reaction frei

von den ihr bisher anhaftenden Mängeln für quantitative Zwecke verwendet werden könne. Es fehlt namentlich unter anderem noch die eingehende Untersuchung jener Frage, ob aus ein und demselben furfurolliefernden Körper unter den gleichen Versuchsbedingungen immer dieselbe Menge Furfurol abgespalten wird, und ob das Furfurol vor der weiteren Zersetzung sicher zu schützen ist. Anderweitige Verpflichtungen hindern mich vorläufig auch an der eingehenderen Prüfung jener drei flüchtigen Körper, welche sich bei Säurewirkung aus Traubenzucker zu gleicher Zeit mit dem Furfurol oder vor dessen Abspaltung bilden. Ich hoffe jedoch, die Bearbeitung dieser Fragen gelegentlich wieder aufnehmen zu können.

Literatur.

1) Bence Jones, Chem. soc. Quart. Journ. vol. 14 p. 22. Ref.: Chem. Centralblatt 1862 S. 632.
2) E. Bendix, Die Pentosurie. Frd. Enke, Stuttgart 1903.
3) A. Berthelot und G. André, Compt. rend. d. séances de l'Acad. d. scienc. t. 123 p. 507. 1896.
4) C. A. Bischoff, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 33 S. 1386. 1890.
5) G. de Chalmot, Annal. d. Chem. u. Pharmak. Bd. 271 S. 11. 1892.
6) A. Conrad und M. Guthzeit, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 18 S. 439. 1885.
7) W. Ebstein, Virchow's Arch. Bd. 129 S. 401. 1892; Bd. 134 S. 361. 1893.
8) A. v. Grote und B. Tollens, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 6 S. 1390. 1873.
9) A. v. Grote und B. Tollens, Annal. d. Chem. und Pharmak. Bd. 175 S. 181. 1874.
10) A. Günther und B. Tollens, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 23 S. 1752. 1890.
11) G. Hüfner, Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 3 S. 562.
12) A. Ihl, Chemiker-Zeitung Bd. 11 S. 366. 1885.
13) C. Leuken, Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 26 S. 258. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 19. Ref. S. 746. 1886.
14) E. Luther, Methoden der Untersuchung des Harns auf Zucker und über das Vorkommen von Kohlehydraten im normalen Harn. Inaug.-Diss. Berlin. Eugen Grosser, 1890.
15) L. Mayer, Dissertation. Erlangen 1886.
16) H. Molisch, Sitzungsberichte d. k. k. Akad. in Wien Abt. II Bd. 93 S. 912. 1886.

17) H. Molisch, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. S. 34.
18) K. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd 31 S. 564. 1900.
19) C. Posner und H. Epenstein, Berliner klin. Wochenschr. 1891 H. 8.
20) E. Roos, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15 S. 513. 1890.
21) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17 S. 229. 1892.
22) E. Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 H. 32.
23) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27 S. 507. 1899.
24) E. Salkowski und M. Jastrovitz, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 H. 19.
25) H. Schiff, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 20 S. 540. 1887.
26) J. Seegen, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1886 S. 785.
27) E. Sieben, Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 24 S. 139. 1885.
28) B. Tollens, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 14 S. 1950. 1881.
29) B. Tollens, Annal. d. Chem. u. Pharmak. Bd. 286 S. 301. 1895.
30) G. Treupel, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 16 S. 47. 1891.
31) L. v. Udránszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12 S. 355 u. 377. 1888, und Mathematikai és természettudományi Értesitö Bd. 6 S. 234. 1888.
32) L. v. Udránszky, Berichte d. naturf. Gesellsch. zu Freiburg i. Br. Bd. 4 H. 5. 1889, und Orvosi Hetilap 1889 S. 575.
33) L. v. Udránszky, Festschrift zu F. v. Korányi's 25jährigem Professorenjubiläum S. 150. Budapest 1891. (ung.). Ref.: Jahresbericht über Fortschritte der Tierchemie Bd. 21 S. 197.
34) J. Weiser und A. Zaitschek, dieses Arch. Bd. 93 S. 98. 1902, und Magyar Chemiai Folyóirat Bd. 6. 1900.

(Aus dem physiol. Institut der tierärztl. Hochschule Stuttgart.)

Zur Magensaftsekretion neugeborener Hunde.

Von

W. Gmelin.

In diesem Archiv[1]) habe ich in einer Arbeit über die Magenverdauung neugeborener Hunde gezeigt, dass diese nicht schon bei der Geburt die Fähigkeit besitzen, einen Fermente- und HCl-haltigen Magensaft zu produzieren, sondern dass sie diese Fähigkeit erst in der dritten Lebenswoche erhalten: Pepsin, Lab und HCl konnten erst vom 18. Lebenstag an, letztere auch um diese Zeit nur in unerheblichen Mengen nachgewiesen werden. Da die Tatsache, dass die Hunde ohne Pepsin zur Welt kommen, schon bekannt war, war der Zweck der Arbeit auch nicht der, sich mit dieser Frage überhaupt zu befassen, sondern zu untersuchen, ob das Eintreten der Ferment- und Säureproduktion vielleicht auch morphologisch an den sezernierenden Organen sich kundgibt. Tatsächlich liess sich nachweisen, dass zu der genannten Zeit eine typische Umwandlung der fötalen Epithelien des ursprünglichen Drüsenschlauchs in die spezifischen, mit den Grützner'schen Pepsinkörnchen ausgestatteten Hauptzellen stattfindet. Die Umwandlung vollzieht sich zuerst an einzelnen Zellen des Drüsengrunds und schreitet von da gegen den Drüsenhals fort. Proportional mit der Umwandlung der Epithelien in Sekretionszellen nimmt auch der Gehalt des Sekrets an Fermenten und HCl zu. Belegzellen sind schon vereinzelt zur Zeit der Geburt vorhanden, aber da um diese Zeit HCl nicht nachweisbar ist, können sie auch mit der HCl-Produktion nicht in Zusammenhang gebracht werden.

Abweichend hiervon haben Cohnheim und Soetbeer[2]) gefunden, dass neugeborene Hunde schon am ersten Lebens-

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 90.

2) Hoppe-Seyler's Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. 37 S. 467.

tag psychischen Magensaft sezernieren. Sie haben vier Tage alte Hunde mit der Pawlow'schen Schlundfistel ausgestattet und nach vorausgegangener gründlicher Magenspülung mit Wasser den bei der Scheinfütterung sezernierten Saft mittelst eines Nélaton aspiriert. Der aspirierte Inhalt wurde nach Günzburg und mittelst Tropäolins auf freie HCl untersucht. Sie fanden solche nicht bloss bei dem vier Tage alten Hund, sondern auch schon bei einem am ersten Tage operierten Hund innerhalb der ersten 24 Lebensstunden.

Dieser völlig abweichende Befund hat mir Veranlassung gegeben, die Untersuchungen nochmals aufzunehmen. Es war mir dies jedoch erst im Spätjahr 1903 möglich, da ich nicht früher geeignete trächtige Hündinnen erhielt. Ich verwendete wieder Hündinnen der Schnauzer-Rasse und fütterte sie während der Laktation fleissig mit Rindfleisch und Brot-Milchsuppen. Die gelieferte Milch hatte dieselbe Beschaffenheit wie früher; nur eine Hündin lieferte quantitativ etwas geringere Milch[1]). Die Reaktion war meist schwach sauer oder amphichromatisch mit Neigung zum Sauren. Alkalisch reagierte die Milch bei der angeführten Fütterung nicht. Es sei das deshalb betont, weil Cohnheim und Soetbeer angeben, dass Hundemilch auf Lackmus stark alkalisch reagiere. Das ist nicht die normale Reaktion der Hundemilch; die normale Reaktion ist sauer[2]), es kann aber alkalische Reaktion auftreten bei unzweckmässiger Fütterung, wenn z. B. die Hündinnen reichlich mit Brot oder Kartoffeln gefüttert werden.

Bezüglich der Methode sei erwähnt, dass ich schon bei den ersten Untersuchungen daran gedacht habe, die Pawlow'sche Doppelfistel anzuwenden. Ich stand jedoch aus denselben Gründen davon ab wie Cohnheim und Soetbeer. Die Verhältnisse sind so klein, dass es äusserst schwer ist, eine gut sitzende Magenkanüle anzubringen. Ich war schliesslich froh, bei einem 1 Monat alten Hund mit besonderer Kanüle eine einwandfreie Fistel zu bekommen. Nur die eine Hälfte der Pawlow'schen Methode anzuwenden, erschien mir dazumal bedenklich; ausserdem glaubte ich ebenso sichere Resultate zu erlangen, wenn ich den Magen zu verschiedenen

1) Schnauzer III zeigte folgende Zusammensetzung der Milch: Eiweiss 6,7 %, Fett 8,8 %, Zucker 3,0 %, Asche 0,89 % (mit deutlicher Eisenreaktion), Trockensubstanz 18,7 %.

2) Siehe auch Hoppe-Seyler's Handb. S. 537. 1903, und Neumeister, Physol. Chemie S. 625. 1897.

Zeiten nach der spontanen und künstlichen Milchaufnahme untersuchte und seine Schleimhaut sorgfältig extrahierte. Angesichts der Resultate Cohnheim's und Soetbeer's liess ich jedoch meine Bedenken fallen und nahm die Versuche unter den gleichen Bedingungen wie Cohnheim und Soetbeer wieder auf. Ich entfernte die jungen Hunde in der Regel abends von der Mutter; am andern Morgen wurden sie operiert, wobei das obere Schlundende meistens in die Wunde eingenäht wurde; das untere liess ich entweder offen oder unterband es. Nerven wurden nicht verletzt, die Muskulatur stumpf getrennt, so dass höchstens einige Tropfen Blut flossen. Wenn nach einiger Zeit die Tierchen sich völlig erholt hatten, wurden sie angelegt und tranken dann immer aufs lebhafteste, wobei die genossene Milch zur Fistel völlig abfloss. Zu verschiedenen Zeiten nach dem Trinken wurden die Tierchen dekapitiert, rasch der Magen freigelegt, oben und unten abgebunden und, nachdem er aussen abgetrocknet war, sofort untersucht. Die ganze Manipulation vollzog sich in nicht ganz einer Minute. Mein Verfahren wich zunächst nur insofern von dem Cohnheim's und Soetbeer's ab, dass ich vor der Scheinfütterung keine Ausspülung des Magens mit Wasser vornahm. Ich unterliess dies in der Erwägung, dass Wasser für den Magen des neugeborenen Hundes ohne Zweifel eine ganz fremde Substanz ist und keineswegs völlig harmlos sein dürfte. Zum Nachweis der freien HCl diente die Günzburg'sche Reaktion; sie ist angesichts der kleinen Mengen zur Verfügung stehenden Materials die bequemste. Als beweisend wurde sie jedoch nur dann erachtet, wenn nach langsamem Eindampfen ein deutlich rosenroter, wenn auch minimaler Rückstand beobachtet wurde. Ein brauner oder gelbbrauner Rückstand wurde als nichts beweisend angesehen.

Ich lasse hier die Versuchsprotokolle im Auszug folgen:

12. Oktober 1903. Neugeborner, nüchterner Hund; weiblich. Geburt 12^h 15′ mittags. Es wird sorgsam darauf geachtet, dass das Tier, während es von der Mutter trocken geleckt und fortwährend unter den Leib geschoben wird, nicht an das Gesäuge gelangt. Dann wird es entfernt und um 5^h mittags ösophagotomiert. Operation in wenigen Minuten vollendet. 5^h 12′ angelegt bei einer am 13. Tag in Laktation befindlichen Schnauzerhündin, da die Mutter noch mit der Geburt beschäftigt ist; saugt ununterbrochen von 5^h 12′—5^h 32′, wobei alle genossene Milch zur Fistel zum Vorschein kommt. Getötet 5^h 35′; Magen vollständig leer; seine Schleimhaut reagiert stark alkalisch.

13. Oktober 1903. Weiblicher Hund, 23 Stunden alt; morgens 11ʰ von der Mutter entfernt; mittags 4 Uhr operiert. Saugt, ans Gesäuge gelegt, von 4ʰ 37′—4ʰ 39′ und ununterbrochen von 4ʰ 41′—4ʰ 53′. Die Milch der Mutter reagiert sauer auf Lackmus. Die genossene Milch läuft zur Fistel ab. Nachdem das Junge zu trinken aufgehört hat, wird es sofort getötet. Der Mageninhalt besteht aus ganz wenig Schleim mit schwacher, aber deutlicher alkalischer Reaktion. Ausserdem ist ein ganz kleines Flöckchen nicht geronnener Milch vorhanden. Salzsäurereaktion negativ.

3. Oktober 1903. Gut genährtes, vier Tage altes Hündchen ösophagotomiert und nach fünfstündigem Fasten der Mutter angelegt; saugt 15 Minuten und wird dann dekapitiert. Magen enthält spärliche Mengen zähen, gelben Schleims von schwach saurer Reaktion. Auch die Schleimhaut reagiert schwach sauer. Günzburg's Reaktion negativ.

Ein am 26. Oktober 1903 zu einem anderen Versuch verwendetes, gleichfalls vier Tage altes Hündchen hat einen reichlichen Mageninhalt, der jedoch nur Milchsäure, nicht HCl-Reaktion gibt.

19./20. Oktober 1903. Sieben Tage altes Hündchen. Nach sechsstündigem Hungern operiert; erholt sich während der Nacht vollkommen. Am 20. Oktober morgens 8ʰ der Mutter angelegt, saugt es eifrig 20 Minuten lang, wobei alle Milch abfliesst. Im Magen nach der Tötung ca. 1 ccm teils glasigen, teils gelben Schleims, der Günzburg's Reaktion nicht, dagegen die Uffelmann's schwach gibt. Die Schleimhaut reagiert gegen Lackmus kräftig sauer, lässt dagegen Kongo unverändert.

30. Oktober 1903. Acht Tage altes, kräftiges Junges wird über Nacht separiert und am 30. Okt. morgens 8ʰ 45′ operiert. Mittags ganz munter; wird 4ʰ 40′ angelegt. Anhaltendes kräftiges Saugen bis 4ʰ 54′. Alle Milch läuft durch die Fistel ab. Tötung vier Minuten nach dem letzten Trinken. Im Magen wenig glasiger Schleim von stark saurer Reaktion. Günzburg negativ.

8. Oktober 1903. Neun Tage altes weibliches Hündchen; hungert sieben Stunden; operiert, wobei das untere Schlundende abgebunden, das obere eingenäht wird; saugt, nachdem es sich erholt, begierig. Die Milch reagiert vor und nach dem Genuss mehr sauer als alkalisch gegen Lackmus. Zehn Minuten nach dem letzten Saugen Tötung. Magen absolut leer; Schleimhaut schwach sauer. Das von der Oberfläche leicht Abgeschabte wird mit wenigen Tropfen Kochsalzlösung verrieben und auf HCl nach Günzburg untersucht: Ausfall negativ. Im Zwölffingerdarm etwas gelblicher Schleim von schwach saurer Reaktion; auch in diesem keine HCl.

12. Oktober 1903. 13 Tage alter weiblicher Hund. Nach siebenstündigem Fasten 3ʰ 30′ mittags operiert. Kaudales Schlundende zugebunden, orales eingenäht. Angelegt 4ʰ 13′, saugt sofort bis 4ʰ 17′, dann Pause bis 4ʰ 25′, dann kräftiges Saugen bis 4ʰ 27′. Die Milch fliesst reichlich ab. Getötet 4ʰ 40′. Im Magen viel klarer und zäher, etwas schaumiger Schleim von stark saurer Reaktion; derselbe gibt deutlich Milchsäurereaktion nach Uffelmann, aber keine HCl-Reaktion nach Günzburg.

30. Oktober 1903. 18 Tage altes, kräftiges Junges. Dasselbe hatte tags zuvor etwas rohes, geschabtes, mit Muttermilch vermischtes Rindfleisch auf-

genommen. Über Nacht separiert, morgens 8h 30′ operiert, hat sich mittags völlig erholt. Angelegt 3h 45′; kräftiges und ununterbrochenes Saugen bis 3h 51′. Alle Milch fliesst durch die Fistel ab. Getötet 4h. Im Magen wenig gelb gefärbter, stark saurer Schleim. Günzburg negativ.

11. November 1903. 20 Tage alter Hund operiert, nachdem er über Nacht von der Mutter entfernt war; hat sich abends erholt und saugt kräftig, wenn auch mit Unterbrechungen, von 6h 8′—6h 21′. Getötet 6h 25′. Im Magen wenig vorwiegend klarer, stark saurer Schleim. Keine Günzburg'sche HCl-Reaktion; dagegen Uffelmann's Reaktion positiv; auch Kongo wird gebläut.

13. November 1903. Gut entwickeltes, 22 Tage altes männliches Junges. Dasselbe war schon tags zuvor dreimal mit geschabtem, magerem Rindfleisch gefüttert worden, das es ganz gerne, besonders mit Muttermilch verrührt, nimmt. Eckzähne ganz schwach durchfühlbar. Morgens operiert; mittags 5h angelegt, saugt kräftig, kann aber nichts erhalten, da die Mutter unmittelbar vorher leergesaugt worden war. Es wird dann 14 Minuten lang mit geschabtem und mit Milch vermischtem Rindfleisch gefüttert, das es begierig aufnimmt, jedoch zur Fistel vollständig wieder entleert. Hierauf getötet. Magen ziemlich ausgedehnt, enthält ca. 1 ccm klaren Schleims von alkalischer Reaktion; saure Reaktion nirgends vorhanden.

Mit dem alkalischen Schleim wird ein Verdauungsversuch gemacht, indem ein Reagensglas mit dem alkalischen Schleim, ebensoviel 0,2 % HCl und einer Flocke Fibrin und ein zweites Reagensglas zur Kontrolle nur mit der gleichen Quantität 0,2 % HCl und Fibrin beschickt wird. Im ersten Glas nach zehn Minuten Aufhellung und nach einer Stunde völlige Verdauung, im zweiten Glas nur Quellung.

14. November 1903. 23 Tage alter Hund; in der Entwicklung etwas zurück; Zähne noch nicht durchfühlbar; nimmt schon etwas Schabefleisch; über Nacht separiert; morgens 9h operiert. Abends 5h 30′ mit Muttermilch und hierauf mit Fleischbrei gefüttert, den es begierig aufleckt. Fütterung zehn Minuten lang. Eine Viertelstunde nachher getötet. Im Magen etwas glasheller Schleim von saurer Reaktion. Derselbe gibt mit Günzburg's Reagens einen schwachen, aber deutlich rosenroten Niederschlag.

4. November 1903. 25 Tage alter Hund; gut entwickelt; Eckzähne durch das Zahnfleisch durchfühlbar; zeigt bereits etwas Lust zur Fleischaufnahme. Das Junge fastet vom 3./4. Nov.; dann morgens 8h 30′ Ösophagotomie, wobei infolge Anstechens einer Vene eine leichte venöse Blutung eintritt; das untere Schlundende wird nicht abgebunden, das obere in die Wunde genäht. Der Hund erholt sich rasch von der Operation und wird 9h 43′ mit Schabefleisch gefüttert, welches begierig aufgenommen wird. Jedesmal, wenn der Bissen die Wunde passiert, winselt das Tier etwas, lässt sich aber in der Futteraufnahme nicht stören. Ende der Scheinfütterung 9h 57′. Hierauf Tötung. Der Magen ist ziemlich gross und mit einigen Kubikzentimetern schleimiger Flüssigkeit gefüllt, welche infolge Beimischung von wenig Blut stellenweise etwas bräunlich gefärbt ist (Hämatin). Kongopapier wird blau gefärbt, Lackmus stark rot. Günzburg gibt einen sehr schönen rosenroten Rückstand sowohl mit filtriertem wie unfiltriertem Saft.

Um festzustellen, ob nur bei Fleischfütterung oder auch bei Milchfütterung HCl-haltiger Magensaft sezerniert wird, wurde folgender Versuch gemacht.

6. November 1903. Zwei 25 Tage alte Hunde aus demselben Wurf von gleicher Entwicklung. Der eine, Hund A, war schon seit 4. Nov. an Schabefleisch, mit Muttermilch verrührt, gewöhnt worden und frass diese Kost mit Behagen. Der andere, Hund B, war nur an Muttermilch gewöhnt. Morgens 8^h 30′ beide operiert; das untere Schlundende zugebunden, das obere offen gelassen, ohne es in die Wunde einzunähen. Beide haben sich bis mittags 3^h völlig erholt und sind munter.

Hund A gefüttert mit Schabefleisch von 3^h 17′—3^h 32′; dann getötet. Der Magen enthält 1 ccm klarer, zäher Flüssigkeit von stark saurer Reaktion, die mit Günzburg einen schönen rosenroten Niederschlag gibt. Die Flüssigkeit, mit $\frac{N}{5}$-Normalnatronlauge titriert, ergibt 0,438 % HCl.

Hund B wird 4^h 19′ angelegt und saugt energisch, wenn auch mit Unterbrechung bis 4^h 32′; dann getötet. Der Magen enthält eine klare, fadenziehende, stark saure Flüssigkeit, die Günzburg's Reaktion positiv gibt. Zum Titrieren ist es zu wenig.

Es hat also sowohl Fleisch- wie Milchgenuss HCl-Sekretion zur Folge, der Fleischgenuss aber in grösserer Quantität (wie beim erwachsenen Tier).

Es wurde nun auch versucht, die jungen Hunde künstlich zu einer früheren Magensaftsekretion zu bringen, indem man sie hungern liess und ihnen frühzeitig, am 15. und 16. Lebenstag, Schabefleisch mit Muttermilch anbot. Allein, die Versuche haben ergeben, dass dies nicht möglich ist. Die Hunde haben trotz lebhaften Hungers konsequent die Fleischkost verschmäht. Erst mit dem beginnenden Durchbruch der Eckzähne, sobald diese durch das Zahnfleisch zu sehen und schwach zu fühlen sind, nehmen sie etwas Fleisch an, und dann stellt sich auch bald die Sekretion eines salzsauren Magensaftes ein. Bei meinen Hunden fällt das in das Ende der dritten Lebenswoche.

Die Versuche haben also gezeigt, dass bei den von mir verwendeten Hunden die Resultate, die ich am isolierten Magen mittelst Scheinfütterung erhielt, übereinstimmen mit den früheren Ergebnissen, welche durch die Extraktion der Schleimhaut erzielt wurden. Eine reflektorische Saftsekretion ist vor dem 18. Lebenstage nicht vorhanden. Sie stellt sich von dieser Zeit ab ein, zuerst am Pepsin, später auch an der HCl. Bis dahin ist die vorgefundene Säure Milchsäure. Das Auftreten der HCl fällt zeitlich zusammen mit der Fleischaufnahme. Eine frühere HCl-

Produktion lässt sich künstlich (durch etwaige Gewöhnung an Fleisch) nicht erreichen.

Die Hauptverdauung der Milch wird in den ersten Lebenstagen vom Darm besorgt. Im Darm finden sich auch die Antifermente Weinland's. Der Darmpresssaft eines vier Tage alten Hundes, genau nach Weinland's Vorschrift hergestellt, verleiht einen deutlichen Fibrinschutz. Das mit demselben zusammen in ein Verdauungsgemisch gebrachte Fibrin ist nach einer Stunde etwas angegriffen, wogegen die der Kontrolle dienende gleich grosse Fibrinmenge ohne Presssaft in derselben Zeit völlig verdaut wird.

Da durch die angestellten Versuche eine Übereinstimmung mit den Befunden von Cohnheim und Soetbeer nicht erreicht wurde, suchte ich eine solche zu erzielen, indem ich genau die Versuche von Cohnheim und Soetbeer nachahmte. Dazu wurde eine neue Serie junger Hunde verwendet, welche ich in diesem Frühjahr erhielt. An jede Ösophagotomie schloss sich eine gründliche Spülung mit körperwarmem Wasser; dann liess man den Hunden Zeit zur Erholung und legte sie an. Sie tranken begierig 15—20 Minuten, oft noch länger; und wenn jetzt anzunehmen war, dass der Reflex eingetreten sein könne, wurde aspiriert. Dazu wurden zwei verschiedene Katheter verwendet, ein Nélaton Nr. 10 und ein Seidenkatheter Nr. 9. Das Aspirierte bestand meistens nur aus wenigen Tropfen, die gesondert in flache Porzellanschälchen ausgeblasen wurden, zur Untersuchung auf HCl und Milchsäure. Dass die Ausbeute keine grössere war, kann angesichts der Kleinheit der Geschöpfe nicht verwundern; sie waren durchschnittlich in den ersten Tagen 20,5 cm gross und ca. 280 g schwer. Verdauungsversuche mit dem aspirierten Saft waren daher ausgeschlossen.

Gleich die ersten Versuche hatten ein auffallendes Resultat. Der aspirierte Saft war immer stark sauer und bräunte Kongopapier. Das Günzburg'sche Reagens gab einen mehr oder weniger deutlichen, rötlichgelben Rückstand, der das Vorhandensein von HCl mindestens zweifelhaft liess. Gleichzeitig zeigte sich aber auch bei der nachherigen Sektion der Tierchen, dass die Wasserspülung tatsächlich, wie vermutet, nicht ganz indifferent ist: bei zwei Tierchen wurde die Magenschleimhaut punkt- und strichförmig gerötet gefunden.

Es möge hier ein Protokoll aus dieser Serie Platz finden.

23. April 1904. 5 1/2 Tage altes, weibliche Junges; fastet; wird dann operiert und der Magen ausgespült. Viertelstündige Erholungspause; nach An-

legen an die Mutter 16 Minuten langes intensives Saugen, wobei alle Milch wieder zum Vorschein kommt. Hierauf Aspiration einiger Tropfen stark sauer reagierender Flüssigkeit. Günzburg's Reaktion negativ. Um noch mehr Säure zu gewinnen, wird das Tierchen sofort dekapitiert und rasch der stark ausgedehnte Magen herausgenommen. Er enthält eine Spur zäher Flüssigkeit, die schwach, aber deutlich sauer reagiert, Kongo etwas bräunt, Günzburg nicht giebt. Die ganze übrige Schleimhaut reagiert neutral. Aus dem Magen kann sonach die aspirierte Säure nicht stammen. Deshalb wird der Nélaton untersucht, und es zeigt sich, dass er an die anhaftende Flüssigkeit Säure abgiebt.

Hierauf wurden sechs Katheter verschiedener Weite, alte und neue, gebrauchte und ungebrauchte, darauf untersucht, ob sie eine auslaugbare Säure enthalten; alle gaben an die nach dem Durchspülen anhaftenden Wassertröpfchen erhebliche Mengen Säure ab, die Seidenkatheter am meisten, die Nélaton weniger, am wenigsten ein weiter Nélaton Nr. 22. Die Säure hinterlässt nicht selten mit Günzburg einen rötlichen Schimmer; ein ungebrauchter Schlauch gab eine deutliche HCl-Reaktion; in der Hauptsache ist es jedoch H_2SO_4 (oxydierter Schwefel).

Nélaton und Gummikatheter jeder Art sind also zu den Versuchen nicht verwendbar. Selbst nach längerem Auswaschen ist ihre Anwendung nicht einwandfrei, wie mich weitere Versuche lehrten. Arbeitet man mit ausgewässerten Kathetern, so gewinnt man allerdings zunächst einen schwach sauren, zähen Saft, dessen Säure Milchsäure ist; sobald aber die Schleimtröpfchen etwas länger am Katheter haften, wird ihre Reaktion stärker sauer.

Auf Grund dieser Erfahrung habe ich darauf verzichtet, den Magensaft durch Aspiration zu gewinnen, und mich darauf beschränkt, zwischen Operation und Scheinfütterung eine gründliche Magenspülung einzuschalten. Sonst war der Gang der Untersuchung derselbe wie bisher; der etwa reflektorisch abgesonderte Saft sollte durch die alsbaldige Sektion gewonnen werden. Auf diese Weise wurde ein 11, 16 und 21 Tage alter Hund untersucht und erst bei letzterem neben Milchsäure eine ganz schwache, aber deutliche HCl-Reaktion gefunden. Dieser Hund hatte tags zuvor begonnen, etwas Fleisch zu nehmen.

Es ist somit durch diese Variation des Versuchs als Zeit der beginnenden HCl-Sekretion der 21. Tag gefunden worden, während es nach den früheren Versuchen der 23. war.

Bemerkenswert ist, dass trotz der Spülung immer wieder Milchsäure angetroffen wurde. Um zu entscheiden, woher sie stammt, wird es notwendig sein, sie vorher zu bestimmen; dazu sind die an meinen Hunden gewonnenen Mengen zu klein.

Endlich möchte ich noch erwähnen, dass der isolierte Magen fast ausnahmslos erweitert und erschlafft angetroffen wurde, obwohl keine Nahrung in ihn gelangte. Auf eine mechanische, durch die vorausgehende Spülung verursachte Erweiterung dürfte dies kaum zurückzuführen sein, da nach jeder Ausspülung durch kräftige Kontraktionen unter Schreien das Wasser jedesmal vollständig ausgepresst wurde und zudem zwischen Spülung und Scheinfütterung eine erhebliche Zeit verstrich. Es liegt nahe, diese Erscheinung als einen Reflex zu deuten, welcher bei den neugeborenen Tieren schon sehr frühzeitig vorhanden ist. Dieser Reflex würde dem von Pawlow[1]) bei erwachsenen Hunden gefundenen an die Seite zu stellen sein, wonach die Bewegungen des Magens gehemmt werden, wenn man dem Hund Nahrung vorzeigt oder eine Scheinfütterung vornimmt.

1) Pawlow, Das Experiment als zeitgemässe einheitliche Methode u. s. w. S. 19. Wiesbaden 1900.

(Aus der I. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin.)

Über den Einfluss des Pankreas auf den Eiweissabbau.

Von

Peter Bergell und **Ferdinand Blumenthal**
in Berlin.

Die fortschreitende Kenntnis von der Verkettung der Aminosäuren im Eiweissmolekül erleichtert naturgemäss auch das Studium des Eiweissabbaues im Organismus. Wir können bereits einzelne Phasen jener fermentativen Hydrolyse, die wir als Verdauung bezeichnen, für die Proteïnstoffe chemisch formulieren. Die Wirkung des vom Pankreas gelieferten tryptischen Fermentes findet auch bei einer Reihe von synthetischen Körpern, die mehrere Aminosäuren enthalten, in derselben Weise statt wie auf manche Spaltungsprodukte der Eiweisskörper, die wir Peptone nennen[1]).

Diese Feststellungen sind also ein Beweis für die nahe Verwandtschaft der durch Pankreatin hydrolisierbaren Produkte der Synthese mit den natürlichen Eiweissstoffen, wie anderseits eine Definition des Mechanismus der Enzymwirkung. Die säureamidartigen Anhydride der Aminosäuren vom Typus des Glycylglycins $NH_2 - CH_2 - CO - NH \cdot CH_2 COOH$ hat Emil Fischer Peptide genannt, und es wurde gefunden, dass das pankreatische Enzym vor allem die Derivate der l-tyrosin- und l-leucinhaltigen Peptide leicht hydrolysiert, während es die analogen Verbindungen des Glykokoll und des Alanin sowie das Glycylglycin selbst nicht zu zerstören vermag. Die ersteren Körper waren in der Weise gebunden, dass die durch Enzymwirkung freiwerdende primäre Aminogruppe vom Tyrosin resp. Leucin stammte, die entstehende Karboxylgruppe dagegen einer anderen Aminosäure angehörte.

Wir möchten nun eine Beobachtung mitteilen, bezüglich des Einflusses des Pankreas auf den Eiweissabbau, welche den eben er-

---

1) Emil Fischer und Peter Bergell, Über die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 36 S. 2592.

wähnten Tatsachen entspricht und die vielleicht auch ein klinisches Interesse in der Pathologie der Pankreas haben kann.

Es ist uns aufgefallen, dass der eiweiss- und peptonfreie Harn eines Hundes, dem das Pankreas vollständig exstirpiert war, bereits wenige Tage nach der Operation eine stark positive Millon'sche Reaktion zeigte, welche sich im weiteren Verlaufe zeitweise noch ausserordentlich verstärkte. Die Reaktion tritt fast sofort in der Kälte ein, während freies Tyrosin ohne Erwärmen erst nach längerem Stehen und einem grossen Überschuss von salpetriger Säure die Rotfärbung zeigt. Ähnlich verhalten sich manche tyrosinhaltige ausserordentlich leicht lösliche Spaltungsprodukte peptonartiger Natur. Einen leichtlöslichen Körper, der in dem Harn des pankreaslosen Tieres die Reaktion bedingt, haben wir nicht isolieren können. Doch haben wir von Anfang an nicht daran gezweifelt, dass auch hier die Phenolreaktion durch eine tyrosinhaltige Verbindung bedingt sei. Nach einer Reihe von Fehlversuchen, ohne tiefere chemische Eingriffe, eine tyrosinhaltige Verbindung zu isolieren oder z. B. durch Fermentreaktionen nachzuweisen, haben wir uns damit begnügt, den durch mehrere Wochen gesammelten Harn auf Tyrosin zu verarbeiten. Mit Hilfe der Naphtalinsulforeaktion, die für die Bedeutung der pathologischen Aminosäurenausscheidung schon so manchen Erfolg erzielt hat, ist es uns gelungen, das Tyrosin als schönkristallisiertes Derivat zu isolieren. Wir wissen somit wenigstens, dass die speziellen Beziehungen der pankreatischen Fermentkräfte zur Tyrosingruppe der Eiweissmoleküle auch in der experimentellen Pathologie zu Tage treten.

Ferner haben wir noch versucht, wie das pankreaslose Tier das Glycylglycin selbst angreift. Wir wissen, der Abbau dieses einfachsten Dipeptids erfolgt über das Glykokoll. Es geht dies daraus hervor, dass subkutan injiziertes Glycylglycin wenigstens beim Kaninchen eine Glykokollausscheidung durch den Harn hervorruft[1]). Wir haben nun unserem Tier wiederholt grössere Mengen Glycylglycin injiziert. Wir erhielten aus dem Harn der nächsten 20 Stunden jedoch nur Spuren einer Naphtalinsulfoverbindung. Diese Kristalle zeigten allerdings den Schmelzpunkt des Naphtalinsulfoglycylglycins. Glykokoll enthielt der Harn sicher nicht. Beim normalen Hund gab eine Glycylglycininjektion einen von Glykokoll und Glycylglycin freien Harn.

---

1) E. Abderhalden und P. Bergell, Abbau der Peptide im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 39 S. 9. 1903.

Die Fähigkeit, dieses Dipeptid seinen Stoffwechsel-Endprodukten zuzuführen, war also nicht verloren, wie seine Hydrolyse auch nicht durch Pankreasferment erfolgt.

Tyrosinverfütterung verstärkte die Reaktion wesentlich[1]).

Darauf haben wir peptonartige, leichtlösliche Körper, die ca. 10 % Tysosin enthalten und aus Seide gewonnen waren und deren Tyrosin Pankreatin im Reagensglas in wenigen Stunden zum grössten Teil abspaltet, dem Hunde injiziert. Beim gesunden Tier tritt hierbei im Harn keine Millon'sche Reaktion bei entsprechenden Mengen auf. Bei dem Hunde, der nicht mehr im Besitz seines Pankreas war, verstärkte es die qualitative Reaktion ausserordentlich. Die quantitativen Methoden genügten nicht, bei der starken Glykosurie die Mengen zu bestimmen.

Nach der Auffindung einer anscheinend allgemein gültigen Methode der Synthese der freien Polypeptide durch Emil Fischer ist die Darstellung freier tyrosinhaltiger Peptide als wahrscheinlich vorauszusehen. Im Besitze derartiger Körper, wie z. B. ein Glycyl-Tyrosin wäre, würde man die Funktion des Pankreas auf experimentell-pathologischem Wege ungleich eindeutiger definieren können, als es durch unsere Beobachtungen zur Zeit geschehen konnte. Auch ist es möglich, dass eine qualitative Reaktion, wie die Millon'sche Reaktion, in eiweissfreien Harnen einige klinische Bedeutung bei gewissen Pankreaserkrankungen erlangen mag.

Isolierung des Tyrosins. Der gesammelte Harn war mit Chloroform und Toluol versetzt aufbewahrt worden. Die zur Verarbeitung gelangende Menge betrug ca. 15 Liter. Es wurde zunächst ein Teil des Zuckers mit einer möglichst geringen Hefemenge vergoren, darauf über freiem Feuer, später auf dem Wasserbade eingedampft. Die Reaktion wurde durch Salzsäure sauer gehalten. Der schwarzbraune Rückstand wurde mit ca. 1 Liter Wasser in der Wärme extrahiert; das Filtrat mit 800 ccm konz. HCl vom spezifischem Gewicht 1,19 versetzt und mehrere Stunden am Rückfluss gesiedet. Darauf wurde die Flüssigkeit im Vakuum eingeengt und mehrmals mit Wasser abgedampft. Darauf wird wieder in Wasser gelöst, genau neutralisiert und das Filtrat (ca. 1 Liter) der Naphtalinsulfochlorid-Reaktion unterworfen. Bei mehrstündigem Schütteln

1) Emerson. Hofmeister Bd. 1 S. 501 fand im Pankreas ein Ferment, das Tyrosin in p-Oxyphenyläthylamin überführt.

scheidet sich hierbei unter Verbrauch von Alcali eine reichliche Menge schwarzbraunen Niederschlages ab. Derselbe wird abgesogen und unter Verwendung von Tierkohle sehr häufig aus verdünntem Alkohol und aus heissem Wasser umkristallisiert. Schliesslich wurden erhalten 2,4 g rein weisser Substanz. Die Verbindung ist das bekannte Natriumsalz des Dinaphtalinsulfotyrosins. Sie ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich. Im Kapillarröhrchen erhitzt schmolz sie bei 250 ° (unkorr.). Zur Analyse wurde bei 100 ° getrocknet.

0,1733 g gaben 0,3722 g CO_2 = 58,57 % C,
0,1733 g „ 0,0734 „ H_2O = 4,70 H_2O.

Die Substanz war demnach noch unrein. Weiteres Umkristallisieren aus heissem Wasser änderte in dem C-Gehalt wenig.

0,1790 gaben 0,3837 g CO_2 = 58,46 % C,
0,1790 „ 0,0640 „ H_2O = 3,97 % H.

Erst nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol, was wiederum mit Verlusten verbunden ist, gab die Verbindung, die nunmehr bei 252—254 ° schmolz, genügende Zahlen.

0,1683 g gaben 0,3681 g CO_2 = 59,65,
0,1683 „ „ 0,0630 „ H_2O = 4,16.
Ber. für $C_{29}H_{22}O_7NS_2Na$ C = 59,69 H = 3,77.

Zur Kontrolle wurde noch die freie Säure dargestellt, in Kristallform und Schmelzpunkt der früher beschriebenen Verbindung gleich. Erwähnt sei noch, dass bei der Kristallisation aus absolutem Alkohol harte prismatische Kristallaggregate entstehen, die den aus verdünntem Alkohol erhaltenen Kristallen nicht gleichen. Auch das Ammonsalz ist ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser und kristallisierte in den bekannten feinen Nadeln.

Bei der wiederholten Prüfung des Hundeharnes mit der Naphtalinsulfochlorid-Reaktion ergab sich ein Nebenbefund, der leicht zu Irrtümern bezüglich der Aminosäuren und Peptidanalytik im Harn führen kann und daher hiermit mitgeteilt wird. Nach Beendigung der in gewohnter Weise ausgeführten Reaktion schied sich bereits in alkalischer Lösung bei längerem Stehen in der Kälte eine schwerlösliche Verbindung ab, welche aus der 4—500fachen Menge Wasser umkristallisiert in mehreren Millimeter langen, flachen, zugespitzten Blättchen sich darbietet. Der Schmelzpunkt ist 217 °, und in der Analyse findet man 57,11 % C, 4,30 % H, 6,94 % N. Die Substanz ist nichts anderes als das seit langer Zeit bekannte Amid der Naphtalinsulfosäure und bildet sich im Hundeharn während der

Reaktion besonders leicht bei der Anwesenheit von kohlensaurem Ammon oder anderen Ammonsalzen.

Analyse.

0,1892 ⟨ 0,3962 CO_2 = 57,11 % C,
0,0733 H_2O = 4,30 % H,

0,1844 g gaben 10,9 ccm N (16° 766 mm) = 6,94 % N.

Pankreas-Exstirpation.

Hund operiert den 22. Dezember.

Datum	Harn			Zucker		
24. Dezember:	Zucker in Harn 250 ccm 0,5 %					
25. Dezember:	350	ccm	Harn	0,6 %	Zucker	
26. „	320	„	„	1,5 %	„	
28. „	300	„	„	4,8 %	„	
29. „	?	„	„	1,5 %	„	
30. „	600	„	„	0,6 %	„	
2. Januar:	180	„	„	1,5 %	„	
3. „	800	„	„	0,6 %	„	1 g Glycylglycin subkutan.
4. „	150	„	„	3,5 %	„	
5. „	200	„	„	3,7 %	„	
6. „	350	„	„	3,8 %	„	3 g Glycylglycin subkutan.
7. „	300	„	„	3,0 %	„	
8. „	150	„	„	1,5 %	„	
10. „	?	„	„	1,5 %	„	
11. „	?	„	„	1,0 %	„	
12. „	250	„	„	1,5 %	„	
13. „	440	„	„	3,6 %	„	
14. „	700	„	„	1,0 %	„	
15. „	650	„	„	2,4 %	„	
16. „	350	„	„	2,4 %	„	
17. „	640	„	„	3,6 %	„	
18. „	330	„	„	3,9 %	„	
19. „	700	„	„	3,3 %	„	
20. „	640	„	„	3,6 %	„	
22. „	700	„	„	4,1 %	„	
31. „	520	„	„	5,0 %	„	
1. Februar	460	„	„	4,6 %	„	4 g Glycylglycin subkutan.
2. „	420	„	„	2,6 %	„	
3. „	460	„	„	5,0 %	„	
4. „	480	„	„	5,0 %	„	

(Aus dem physiologischen Institute der Universität Marburg.)

Erwiderung auf die Ausführungen von F. Philips: „Le Dicrotisme artériel est-il d'origine périphérique?"[1])

Von

Dr. **A. Lohmann**,
Assistent am physiol. Institut zu Marburg.

In der Abhandlung: „Uber die Entstehung des Dikrotismus"[2]) sollte durch eine Anzahl neuer Versuch der Beweis erbracht werden, dass der Dikrotismus des Pulses nicht zentralen Ursachen (Klappenschluss) seine Entstehung verdanke, sondern die Folge einer Reflexion an der Peripherie des arteriellen Systems sei. Unter anderem wurde für diese Ansicht als Argument angeführt, dass bei ganz kleinen Tieren (Meerschweinchen und kleinen Kaninchen) häufig der Dikrotismus vollkommen fehlt. Gegen diese Versuche hat sich nun F. Philips gewandt. Bei Nachprüfung derselben fand er, dass auch bei Meerschweinchen und kleinen Kaninchen der Dikrotismus regelmässig vorhanden ist. Er schliesst daraus, dass der Apparat, den ich zur Aufzeichnung der Druckschwankungen benutzt habe, nicht genügend empfindlich gewesen sei, und dass deshalb dies Argument, das zugunsten der Reflexionstheorie zu sprechen scheine, fortfalle.

Obwohl dieser Einwand durch die peinliche Prüfung unseres Tonographen auf genügende Empfindlichkeit eigentlich hinfällig ist, so müssten wir ihn trotzdem gelten lassen, wenn wir die anscheinend so verschiedenen Ergebnisse nicht ebensogut anders erklären könnten.

Es sind dabei zwei Möglichkeiten vorhanden:

---

1) Arch. internat. de physiol. vol. 1 p. 78.
2) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 97 S. 438.

Entweder sind die verschiedenen Resultate durch Verschiedenheit der registrierenden Instrumente bedingt, oder, falls diese gleichartig sind, war irgendein Unterschied in der übrigen Versuchsanordnung daran schuld.

Sehen wir zunächst, ob etwa die zweite Möglichkeit zutrifft.

Dabei muss konstatiert werden, dass auch ich keineswegs in allen Fällen das Fehlen des Dikrotismus feststellen konnte. Wie ich bereits in meiner Abhandlung betonte[1]), fehlten bei den meisten Meerschweinchen die sekundären Erhebungen der Pulskurve. In einigen Versuchen fand ich solche im aufsteigenden Teile der Kurve (siehe Fig. 6 und 7), in anderen waren sie auch im absteigenden Teile vorhanden. Dass ich auf letztere nicht weiter eingegangen bin, lag einfach daran, dass sie für die vorliegende Untersuchung belanglos waren. Mir kam es nur darauf an, zu konstatieren, „dass in einer Reihe von Versuchen die Pulskurve ganz glatt und ohne Nebenwellen verlief“ [2]).

Dass ich in einzelnen Fällen die sekundären Wellen an der Pulskurve verzeichnet erhalten habe, zeigt doch eben wieder, dass mein Instrument wohl imstande war, derartige Druckschwankungen zum Ausdruck zu bringen.

Damit ist aber noch keine Erklärung dafür gegeben, weshalb dieselben in dem einen Falle auftreten, in dem anderen aber nicht.

Wie bereits des näheren erörtert[3]), kann man das Fehlen des Dikrotismus sich sehr gut erklären, wenn man annimmt, dass die reflektierte Welle so schnell zum Herzen zurückkehrt, dass sie nicht als getrennter Gipfel zur Verzeichnung gelangen kann. Für dieses schnelle Zurückkehren wurden zwei Möglichkeiten angenommen: entweder zu grosse Kürze der arteriellen Bahn oder vermehrte Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle bei erhöhter Wandspannung. Dass natürlich beide gleichzeitig und im gleichen Sinne wirken können, ist selbstverständlich.

Nehmen wir nun an, dass in den Fällen, in denen ich bei den Meerschweinchen keinen Dikrotismus erhielt, in erster Linie daran die Kürze der Arterienbahnen schuld war und vielleicht auch noch etwas erhöhte Gefässspannung, dass aber Philips, der an gleich

---

1) l. c. S. 443.
2) l. c. S. 444.
3) l. c. S. 444 u. folgende.

grossen Tieren arbeitete, bei seinen Versuchen entweder keine erhöhte oder vielleicht sogar bedeutend herabgesetzte Gefässspannung hatte, so musste diese natürlich in umgekehrter Weise, also zugunsten des Auftretens einer dikrotischen Welle, wirken. Dass dies in Wirklichkeit der Fall ist, scheint mir nicht unwahrscheinlich zu sein; in einer Reihe von Fällen hat Philips direkte grössere Eingriffe gemacht, wie Eröffnung der Bauchhöhle, die ja bekanntermassen durch Herabsetzen des Tonus der Gefässwände den Blutdruck bedeutend vermindern. In anderen hat Philips vielleicht durch Narkose (in seiner Abhandlung äussert er sich nicht darüber) den Blutdruck herabgesetzt. Ich habe ausschliesslich an unnarkotisierten Tieren gearbeitet und dabei eher eine künstliche Erhöhung des Blutdruckes erreicht.

Derartige kleine Unterschiede in der Versuchsanordnung sind also schon imstande, eine ausreichende Erklärung für die verschiedenen Resultate zu geben.

Aber auch die andere Möglichkeit soll in Betracht gezogen werden, dass nämlich die Verschiedenheit der registrierenden Instrumente schuld an der Verschiedenheit der Kurven ist.

Ebensogut wie durch zu geringe Empfindlichkeit des von mir benutzten Tonographen kleine Druckschwankungen, wie es Philips annimmt, in der Kurve verloren gegangen sein können, ebensogut können die Nebenwellen an den Kurven Philips' durch Eigenschwingungen seines „tambour explorateur“ bedingt sein.

Ich habe, ehe ich die Versuche anstellte, mein Instrument nach allen Richtungen geprüft und darüber Rechenschaft abgelegt; von dem Instrument von Philips erfahre ich nur, dass es „très sensible“ ist; auf die Möglichkeit von Eigenschwingungen, die doch so sehr nahe liegt, geht Philips gar nicht einmal ein.

Die Kurven Philips' sehen mit ihren scharfen Ecken auch ganz so aus, als wenn sie durch Schleuderung entstellt wären. Ist aber einmal Schleuderung darin, so kann diese allein schon genügen, um eine Reihe von Nebenwellen vorzutäuschen.

Allerdings steht hier Philips anscheinend auf einem ganz anderen Standpunkt wie ich. Was ich für einen Vorzug des von mir benutzten Tonographen hatte, dass er nämlich abgerundete Kurven und keine scharfen Ecken, wie sie durch Schleuderung hervorgerufen werden, liefert, das tadelt Philips, indem er von ihm, wie von den Manometern von Hürthle, Gad, v. Frey und

dem Sphygmoskop von Chauveau-Mavey (Modell Frédéricq) sagt[1]): „Tous ces appareils déforment légèrement la courbe et fournissent des tracés dont les angles sont émoussés, arrondis."

Philips stellt ferner eine Reihe von Versuchen an, um zu beweisen, dass die dikrotische Welle zentrifugal verlaufe. Da es dem Zusammenhange nach den Anschein erwecken könnte, als hätte ich das Gegenteil behauptet, so möchte ich hier ausdrücklich betonen, dass ich an der ja schon lange allgemein anerkannten Tatsache des zentrifugalen Verlaufes derselben niemals gezweifelt habe.

Des weiteren berichtet Philips kurz über Versuche an Hunden, bei denen er den Truncus anonymus und die Aorta descendens thoracica abgebunden und dann noch gleich an der Subclavia sinistra den Dikrotismus wahrgenommen hat. Die Versuche sind aber nur so kurz und ohne ein Kurvenbeispiel mitgeteilt, dass sich so nicht entscheiden lässt, was für Verhältnisse vorgelegen haben. Vielleicht ist Schleuderung des Apparates schuld; vielleicht ist auch eine grössere Arterie, die direkt aus dem Aortenbogen entsprang, nicht unterbunden gewesen; möglicherweise war auch das Stück der Aorta bis zur Unterbindungsstelle für eine Reflexion mit getrenntem Gipfel lang genug.

Zum Schluss möchte ich nochmals ausdrücklich hervorheben, dass sich die ganzen Einwände Philips' gegen meine Versuche nur gegen einen ganz geringen Teil derselben richten, und zwar gegen den Teil derselben, dem ich in meiner Arbeit auch nur untergeordnete Bedeutung beigemessen habe. Von den übrigen Versuchen, wie denen mit künstlichen Druckschwankungen, die ich für die eigentlich beweisenden halte, erwähnt Philips kein Wort. Infolgedessen muss ich auch die Behauptung, dass der Dikrotismus durch Reflexion bedingt sei, im vollen Umfange aufrechterhalten.

---

1) l. c. S. 80.

Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.



ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. F. W. PFLÜGER,

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

BAND HUNDERT UND DREI.

ERSTES UND ZWEITES HEFT.

BONN, 1904.

VERLAG VON MARTIN HAGER.

Ausgegeben am 25. Mai 1904.

Preis: im Abonnement Mk. 3.—, einzeln Mk. 3.60.

Inhalt.

Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechselungen zu vermeiden, zu adressiren:

Herrn Professor Dr. E. Pflüger,

Bonn, **Nussallee 172.**

Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.



ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. F. W. PFLÜGER,

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

BAND HUNDERT UND DREI.

DRITTES UND VIERTES HEFT.

MIT 2 TAFELN, 29 TEXTFIGUREN UND 1 FAHNEN-TABELLE.

BONN, 1904.

VERLAG VON MARTIN HAGER.

Ausgegeben am 6. Juni 1904.

Preis: im Abonnement Mk. 4.80, einzeln Mk. 6.—.

Inhalt.

Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechselungen zu vermeiden, zu adressiren:

Herrn Professor Dr. E. Pflüger,

Bonn, **Nussallee 172.**

Inhalt.

Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechselungen zu vermeiden, zu adressiren:

Herrn Professor Dr. E. Pflüger,
Bonn, **Nussallee 172.**

Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.





ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

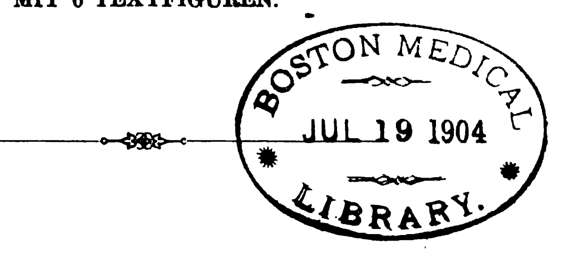
HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. F. W. PFLÜGER,

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

BAND HUNDERT UND DREI.
FÜNFTES UND SECHSTES HEFT.
MIT 6 TEXTFIGUREN.

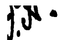


BONN, 1904.
VERLAG VON MARTIN HAGER.


Ausgegeben am 23. Juni 1904.

Preis: im Abonnement Mk. 5.20, einzeln Mk. 6.80.

Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.





ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. E. F. W. PFLÜGER,

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

BAND HUNDERT UND DREI.

SIEBENTES UND ACHTES HEFT.

MIT 1 TAFEL UND 15 TEXTFIGUREN.

BONN, 1904.

VERLAG VON MARTIN HAGER.



Ausgegeben am 6. Juli 1904.

Preis: im Abonnement Mk. 6.20, einzeln Mk. 7.60.

Inhalt.

Seite

Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechselungen zu vermeiden, zu adressiren:

Herrn Professor Dr. E. Pflüger,
Bonn, **Nussallee 172.**
